Travail du laboratoire du Docteur WIDAL (Hôpital Cochin)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 16 Décembre 1909, à 1 heure

PAR

Marcel BRULÉ

Né à Amiens (Somme), le 31 janvier 1883
Ancien interne des hôpitaux
Chef-adjoint du laboratoire de la Clinique chirurgicale de Cochin

LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES ACQUIS

Président : M. CHAUFFARD, *professeur*

Juges : MM. CHANTEMESSE, *professeur*
FERNAND BEZANÇON, *agrégé*
BALTHAZARD, *agrégé*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE, Éditeur
15, rue Racine, 15

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WIDAL

Sous la direction et avec la collaboration duquel a été fait tout ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

M. LE PROFESSEUR MERKLEN (*In Memoriam*)
(Stage 1901-1902)
M. LE PROFESSEUR QUÉNU
(Externat 1902-1903)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WIDAL
(Externat 1903-1904)
M. LE DOCTEUR HUDELO
(Internat provisoire 1904)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEPAGE
(Internat 1905-1906)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TROISIER
(Internat 1906-1907)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WIDAL
(Internat 1907-1908)
M. LE DOCTEUR LE GENDRE
(Internat 1908-1909)
M. LE PROFESSEUR QUÉNU

Qui m'a fait l'honneur de m'attacher à son laboratoire de clinique chirurgicale.

MM. LES DOCTEURS AVIRAGNET,
BRUHL, GANDY, LEMIERRE

A MON EXCELLENT AMI

P. ABRAMI

Avec la précieuse collaboration duquel ont été effectuées ces recherches.

Les Ictères Hémolytiques acquis

INTRODUCTION

On appelle *ictères d'origine hémolytique* des ictères dans lesquels la cholémie, et tous les symptômes qui en découlent, sont la conséquence d'une destruction exagérée des globules rouges, l'hémoglobine, mise en liberté en quantités anormales, se transformant en pigments biliaires soit dans le foie, soit dans un autre point de l'organisme.

La dénomination *d'états hémolytiques avec ictère* conviendrait peut-être plus exactement à ces cas puisque la destruction globulaire, l'hémolyse, est la lésion fondamentale ; mais cliniquement l'ictère domine le tableau morbide, les altérations hématiques demandent au contraire à être recherchées. Ce qui importe c'est, par une dénomination quelle qu'elle soit, de montrer que ces ictères découlent d'une lésion sanguine et par cela même méritent d'être isolés en une classe toute particulière. Si la jaunisse, dernier terme du syndrome hémolytique, rapproche au premier abord l'affection que nous étudions des ictères les plus communément observés, cette ressemblance n'est que superficielle ; ce n'est plus, en effet, comme dans les cas habituels, une lésion du foie ou des voies biliaires qui est à la base de la maladie : il s'agit là au contraire d'une altération du sang et cette pathogénie si spéciale commande une symptomatologie, une évolution morbide, un traitement même tout particuliers.

HISTORIQUE

La notion d'ictères d'origine hémolytique, d'ictères secondaires à une destruction exagérée des globules rouges, est d'introduction assez récente en clinique.

Si depuis longtemps l'existence de tels ictères était prouvée expérimentalement par les travaux de Stadelmann, d'Afanassiew, de Minkowski, de Naunyn, de Vast qui par des injections de substances hémolysantes produisaient chez l'animal des ictères très accentués, ces conclusions n'avaient pas été généralisées à la pathologie humaine.

M. Minkowski rapporte le premier en 1900 l'observation d'un cas d'ictère acholurique et splénomégalique, congénital et familial; à l'autopsie les voies biliaires et le foie étaient indemnes, mais le foie et l'écorce rénale étaient surchargés de pigment ferrique. Se basant sur cette sidérose des organes M. Minkowski émit l'hypothèse d'une destruction anormale du pigment sanguin, liée sans doute à une lésion primitive de la rate.

Des observations de Bettmann, de Pick, de Von Krannhals, vinrent confirmer l'existence de ce type clinique spécial, mais sans préciser la pathogénie de l'affection.

M. Chauffard a le premier montré en 1907 que certains types d'ictères congénitaux relevaient d'une *fragilité globulaire* facile à mettre en évidence au contact des solutions salines, fragilité d'autant plus remarquable que, comme l'avaient montré MM. Vaquez et Ribierre la résistance globulaire est en général augmentée au cours des ictères.

M. Chauffard apportait ainsi un précieux moyen de diagnostic, qui du même coup permettait de pénétrer plus profondément la pathogénie de ces ictères congénitaux : désormais la recherche de la résistance globulaire permettait de différencier à coup sûr les ictères hémolytiques des ictères d'origine hépatique et l'on peut dire que M. Chauffard a ouvert en clinique le chapitre des ictères par fragilité globulaire.

M. Wital a montré avec M. Philibert que cette fragilité des globules au cours de l'ictère hémolytique congénital pouvait être mise en évidence non seulement en présence des solutions salines mais encore en présence des sérums.

Nous avons depuis, avec MM. Widal et Abrami, montré que par une légère modification de technique en employant les hématies isolées du plasma, on pouvait rendre plus sensible le procédé de mensuration de la résistance globulaire : nous avons pu ainsi déceler la fragilité globulaire dans des cas où elle aurait autrement passé inaperçue et montrer l'origine hémolytique d'un certain nombre d'ictères acquis au cours de l'âge adulte et différents des ictères congénitaux les premiers étudiés.

Nous avons, toujours en collaboration avec MM. Widal et Abrami, précisé dans plusieurs publications les caractères cliniques et hématiques de ces *ictères hémolytiques acquis* : nous avons montré que l'ictère hémolytique congénital devait être séparé des ictères acholuriques relevant de la cholémie familiale, si bien décrite par M. Gilbert et ses élèves, car dans cette forme d'ictère les caractères du sang sont tout autres. Nous avons retrouvé dans les ictères hémolytiques acquis un stigmate sanguin très important que MM Chauffard et Fiessinger venaient de signaler dans les ictères hémolytiques congénitaux : la présence dans le sang de nombreuses *hématies granuleuses*, dont nous avons cherché à préciser les caractères morphologiques et la valeur diagnostique : nous avons montré qu'au cours des ictères hémolytiques acquis

apparaissait un phénomène sanguin très particulier : *l'auto-agglutination* des hématies. Enfin nous avons pu suivre pendant plusieurs années l'*évolution* des ictères hémolytiques acquis et préciser ainsi les caractères qui distinguent cette affection des ictères congénitaux.

Cependant, et depuis 1907, de nombreuses observations d'ictères hémolytiques, tant congénitaux qu'acquis, étaient publiées à la Société médicale des Hôpitaux par MM. Vaquez et Giroux, Castaigne, Oettinger, Chauffard et Troisier, Abrami, par M. Le Gendre et nous-même ; les observations récentes de Karl Ritter V. Stejskal venaient confirmer toutes nos précédentes constatations.

Les autopsies publiées par MM. Vaquez et Giroux, Oettinger, par M. Gandy et nous même, permettaient de préciser l'anatomie pathologique de l'affection.

Enfin les observations rapportées par MM Cathala et Daunay, Sacquépée, Widal et Joltrain, Roque, Chalier et Nové-Josserand, Gaucher et Giroux, montraient que des ictères hémolytiques, très voisins des ictères acquis que nous avions décrits, pouvaient apparaître *secondairement* au cours d'affections diverses.

Tous ces travaux ont montré que les ictères hémolytiques étaient des types cliniques actuellement bien isolés : leur fréquence est déjà relativement assez grande et le deviendra encore plus, lorsque des examens hématologiques pratiqués systématiquement permettront de déceler la pathogénie exacte de bien des ictères dont l'origine hémolytique reste encore méconnue.

SYMPTOMATOLOGIE

Les ictères hémolytiques se présentent cliniquement selon deux types différents : tantôt il s'agit d'*ictères congénitaux*, souvent familiaux, dont la symptomatologie est remarquablement fixe ; c'est le type qui a été décrit par Minkowski et dont M. Chauffard a prouvé cliniquement la nature hémolytique ; tantôt il s'agit d'*ictères acquis* survenant chez les adultes, évoluant selon les malades de façons très diverses ; seule l'étude du sang nous a permis, avec MM. Widal et Abrami, de rassembler ces cas en apparence dissemblables et d'en affirmer la nature hémolytique.

Ce sont ces ictères hémolytiques acquis que nous étudierons particulièrement ici ; nous verrons que, si par bien des points ils se rapprochent des ictères congénitaux, les dissemblances sont cependant assez accentuées pour légitimer leur isolement en un type clinique particulier.

Mais avant de préciser les *caractères différentiels* entre ictères congénitaux et ictères acquis il importe de mettre en évidence les *symptômes communs* à tous les ictères d'origine sanguine ; dans l'un et l'autre cas en effet les caractères fondamentaux de l'affection restent les mêmes, traduisant une pathogénie commune, toute différente de celle des ictères d'origine hépatique. Cliniquement et hématologiquement nous verrons ce *syndrome de l'ictère hémolytique* s'opposer aux symptômes habituels des ictères hépatiques ; c'est dans l'ictère hémolytique con-

génital que ce syndrome apparaît avec le plus d'évidence et dans toute sa pureté, nous le retrouverons cependant au cours des ictères hémolytiques acquis, mais plus fruste souvent ou bien encore masqué par des affections intercurrentes.

Le syndrome de l'ictère hémolytique

L'ictère, symptôme clinique dominant de l'affection, varie du jaune foncé au jaune pâle ; généralisé à tout le corps, aux téguments et aux muqueuses il peut tantôt par son intensité simuler l'ictère par rétention, tantôt au contraire rappeler la teinte légère de la cholémie familiale. Non seulement l'intensité de l'ictère diffère selon les malades mais encore, chez les mêmes sujets, elle diffère selon les périodes de l'affection. Cette *variabilité* de la jaunisse apparaît surtout au cours des ictères hémolytiques acquis : à certains jours, sous l'influence de fatigues ou de troubles digestifs, on voit brusquement, en l'espace de quelques heures, la coloration des téguments passer du jaune pâle au jaune foncé, puis diminuer lentement d'intensité jusqu'à ce qu'une nouvelle crise survienne ; nous verrons que ces poussées ictériques coïncident chez les malades avec une augmentation des symptômes anémiques, avec de brusques poussées de déglobulisation : aussi, chez les ictériques congénitaux dont l'instabilité sanguine semble moindre, l'ictère présente-t-il une beaucoup plus grande fixité ; là encore cependant, si l'affection s'aggrave momentanément, si l'anémie devient plus grande, l'ictère augmentera peu à peu d'intensité.

Un des caractères les plus importants de cet ictère, caractère que nous avons mis en évidence avec MM. Widal et Abrami, c'est *l'absence* en général absolue *de tout symptôme d'intoxication biliaire*. Malgré l'intensité sou-

vent considérable de ces ictères, malgré leur longue durée, jamais nous ne les avons vus s'accompagner de prurit ni de bradycardie, jamais nous n'avons noté de xanthélasma, jamais nous n'avons observé d'amaigrissement accentué : au contraire et malgré la persistance d'une jaunisse souvent intense, les malades, alimentés et laissés au repos, augmentaient progressivement de poids. Le prurit a été exceptionnellement signalé au cours des ictères hémolytiques, mais l'absence des signes d'intoxication par les sels biliaires reste de règle et offre, croyons nous, une importance pathogénique toute particulière.

L'ictère hémolytique présente un autre caractère clinique très particulier : il est en général *acholurique :* ce n'est qu'exceptionnellement, et pendant les périodes les plus graves de l'affection, que l'on trouve dans les urines des pigments biliaires, en quantité toujours minime d'ailleurs : habituellement, au contraire, ni par la réaction de Gmelin, ni par celle de Grimbert on ne trouve de pigments biliaires dans l'urine et cela malgré l'intensité de la coloration cutanée. Par contre, si les pigments sont rares dans l'urine, l'*urobiline* s'y montre en grande abondance et est facile à mettre en évidence alors même que la jaunisse a beaucoup diminué : elle disparaît cependant bien avant que la coloration des téguments soit redevenue normale.

L'ictère hémolytique, dans lequel les voies biliaires se montrent toujours indemnes, se différencie des ictères par rétention par l'*absence de décoloration des matières fécales ;* celles-ci peuvent même être hypercolorées et on peut prononcer le mot d'ictère *pléiochromique*.

L'examen somatique des malades montre d'autres symptômes importants. Le *foie* est le plus souvent augmenté de volume, débordant légèrement les fausses côtes, cette hépatomégalie restant beaucoup moindre dans les ictères acquis que dans les ictères congénitaux : le foie garde sa consistance normale, jamais n'apparaissent de symptômes de cirrhose et d'hypertension portale : jamais

non plus nous n'avons trouvé de signes d'insuffisance hépatique : ni hypoazoturie, ni glycosurie alimentaire, ni glaucurie intermittente. Mais parfois peuvent apparaître des *crises douloureuses vésiculaires*, revêtant tous les caractères de coliques hépatiques frustes et liées d'ailleurs à la présence dans la vésicule de boue biliaire, parfois même de véritables calculs pigmentaires.

Si l'hépatomégalie reste inconstante et souvent minime au cours des ictères hémolytiques acquis, par contre la *splénomégalie* apparaît le plus souvent très accentuée. Elle n'atteint pas cependant le haut degré qu'elle prend souvent au cours de l'ictère congénital et il est rare de voir comme dans cette affection la rate remplir tout le flanc gauche, descendre même jusque dans la fosse iliaque. En général moins intense, la splénomégalie des ictères acquis est avant tout *variable*, évoluant parallèlement à l'intensité de l'ictère : pendant les périodes les plus graves de la maladie la rate est volumineuse, descendant jusqu'à la ligne ombilicale ; lorsque surviennent des poussées de déglobulisation, tandis que l'ictère devient plus foncé, la splénomégalie augmente encore, la rate devient douloureuse à la pression ; au contraire, lorsque la maladie s'atténue l'hypertrophie splénique diminue parallèlement à l'ictère et tandis que l'amélioration progresse la rate reprend peu à peu un volume normal.

A ce symptôme clinique déjà si particulier, formé par l'ictère acholurique et splénomégalique, sans décoloration des matières, sans symptômes d'intoxication biliaire, viennent s'ajouter d'autres signes exceptionnels au cours des ictères non hémolytiques, ce sont des *symptômes anémiques* : l'examen hématologique nous permettra seul de préciser les caractères si particuliers de cette anémie, mais déjà cliniquement elle paraît évidente : au-dessous de l'ictère apparaît la décoloration des téguments et des muqueuses donnant aux malades une coloration d'un jaune clair, rappelons parfois le teint jaune paille des cancéreux : ces

ictériques s'essoufflent rapidement, se plaignent de palpitations, présentent à l'auscultation des souffles extra-cardiaques et des souffles veineux, tous symptômes habituels aux anémies accentuées.

Nous venons de décrire les symptômes communs à tous les ictères hémolytiques, qu'ils soient congénitaux ou acquis ; mais ce syndrome clinique est loin de se présenter toujours avec la même intensité, avec les mêmes caractères : des différents symptômes qui concourent à le former, les uns dominent dans certains cas le tableau morbide, les autres restent au second plan, de telle sorte que, malgré leurs caractères communs, les ictères d'origine sanguine apparaissent cliniquement très dissemblables. Aussi importe-t-il de les étudier par comparaison et auparavant de rappeler brièvement les caractères des ictères congénitaux et de voir en quoi ils diffèrent des ictères acquis de symptomatologie plus complexe.

Ictères hémolytiques congénitaux

Dans l'ictère hémolytique congénital le tableau morbide est remarquablement fixe et les observations déjà nombreuses qui en ont été publiées semblent presque calquées les unes sur les autres.

C'est une affection congénitale et souvent familiale dans laquelle la symptomatologie est réduite très exactement au syndrome ictérique que nous venons de décrire et qui persiste avec les mêmes caractères pendant toute l'existence : ictère plus ou moins foncé selon la gravité du cas, pas de décoloration des matières fécales, pas de signes d'intoxication biliaire ; les urines ne contiennent en général que de l'urobiline : l'hépatomégalie mais surtout la splénomégalie, presque constantes, se montrent souvent très accentuées.

Par contre les symptômes cliniques d'anémie restent peu marqués : l'hypoglobulie, d'ailleurs moyenne, est remarquablement bien tolérée ; ce n'est qu'exceptionnellement, sous l'influence de fatigues ou d'affections intercurrentes, que l'on peut voir l'anémie augmenter momentanément, l'ictère devenir plus foncé.

De telles aggravations sont rares et toujours passagères ; au contraire un des traits dominants des ictères hémolytiques congénitaux est la fixité des symptômes, la parfaite tolérance de l'organisme à l'égard d'une maladie qui dure autant que la vie. De tels sujets peuvent mener une vie active, travailler à des métiers parfois pénibles :

ce sont, selon l'expression de M. Chauffard, « plus des ictériques que des malades ». L'ictère quoique restant toujours aussi intense est compatible avec une vie prolongée et dans les cas suivis d'autopsie qui ont été jusqu'ici publiés la mort était toujours due à une affection intercurrente et non aux progrès du processus hémolytique,

Ictères hémolytiques acquis. — Observations

Singulièrement plus complexe et polymorphe est la symptomatologie des ictères hémolytiques acquis : il ne s'agit plus là comme dans l'ictère congénital d'un type morbide toujours le même, d'une maladie dont les observations semblent calquées les unes sur les autres.

Tantôt les ictères acquis surviennent comme des affections en apparence primitive, tantôt ils se montrent comme de véritables complications au cours d'affections générales telles que le paludisme ou la syphilis.

Mais même au cours des ictères hémolytiques qui surviennent chez l'adulte indépendamment de toute affection antérieure, la symptomatologie reste extrêmement variable : selon les malades, selon même les périodes de la maladie, le tableau morbide varie assez pour que le diagnostic clinique reste toujours entouré de difficultés.

Nous chercherons donc en résumant les observations de plusieurs malades à montrer quels aspects divers peut prendre l'ictère hémolytique, quelles affections il peut simuler.

Nous décrirons tout d'abord le type clinique le plus simple, celui que nous avons mis en évidence avec MM. Widal et Abrami : dans ce type le syndrome ictérique semble résumer toute l'affection, il survient chez l'adulte indépendamment de toute maladie générale apparente : on pourrait appeler cet ictère *primitif* ou *essentiel*, avec cette réserve qu'il ne mérite ce nom que parce que la véritable cause nous en reste encore inconnue.

Ictères hémolytiques acquis primitifs

Les observations de ce type clinique, d'ailleurs isolé depuis peu, restent encore assez rares : elles se multiplieront sans doute quand la recherche systématique de la résistance globulaire permettra de reconnaître la nature hémolytique de bien des ictères encore attribués actuellement à des affections hépatiques.

Nous avons publié, avec MM. Widal et Abrami, les deux premiers cas de cette affection (1), puis plus tard un troisième (2).

M. Œttinger (3) en a publié un cas avec autopsie.

Deux autres observations sont dues à M. Chauffard (4), puis à MM. Chauffard et Troisier (5).

Nous-même avons pu observer un nouveau cas avec M. Le Gendre (6).

Enfin récemment M. Karl Ritter v. Stejskal (7) a étudié

---

1. Widal, Abrami et Brulé. *Presse méd.*, 19 octobre 1907. — Widal et Abrami, *Société méd. des Hôpitaux*, 8 novembre 1907.
2. Widal, Abrami et Brulé. *Archives des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.
3. Œttinger. *Société méd. des Hôpitaux*, 9 octobre 1908.
4. Chauffard. *Semaine médicale*, 29 janvier 1908.
5. Chauffard et Troisier. *Société méd. des Hôpitaux*, 10 juillet 1908.
6. Le Gendre et Brulé. *Société méd. des Hôpitaux*, 22 janvier 1909.
7. Karl Ritter v. Stejskal. *Wiener klinische Wochenschrift*, 13 mai 1909.

longuement deux malades de ce type et a pu confirmer en tous points nos premières observations.

Etiologie. — Tandis que l'ictère hémolytique congénital apparaît indifféremment dans l'un et l'autre sexe, l'ictère acquis semble frapper avec une prédilection toute particulière le *sexe féminin*, puisque, de toutes les observations jusqu'ici publiées, deux seulement se rapportent à des hommes. (Chauffard et Troisier, v. Stejskal.)

Ni dans les antécédents héréditaires, ni dans les antécédents collatéraux de ces malades on ne trouve d'autre cas d'ictères : il ne semble pas, par ailleurs, qu'il s'agisse là du premier terme d'un ictère qui plus tard deviendrait familial : en effet plusieurs de ces malades avaient eu, avant l'apparition de la jaunisse, des enfants bien portants ; l'une même accoucha pendant sa jaunisse d'un enfant qui ne vécut pas, mais qui n'était nullement ictérique.

Les malades elles-mêmes ne présentent aucun antécédent morbide particulier, ni hépatique, ni biliaire. Il s'agit souvent, mais non toujours, de femmes de petite taille, à l'aspect infantile, présentant de légers stigmates de dégénérescence, mais chez lesquelles rien ne permet d'affirmer l'hérédo syphilis. L'ictère apparaît parfois à la suite d'accidents infectieux, parfois après des hémorragies abondantes, mais le plus souvent il reste impossible d'en préciser l'origine.

A l'ictère acquis manque donc l'étiologie si particulière de l'ictère congénital : la notion d'hérédité, ou congénitalité nous font ici défaut ; l'ictère apparaît chez l'adulte comme apparaissent les ictères d'origine hépatique, les plus communément observés. Peu de symptômes cliniques permettent d'ailleurs de différencier ces deux sortes d'ictères, de pathogénies pourtant si diverses : souvent les malades que nous avons eu l'occasion d'étudier avaient été considérées comme atteintes d'affections du foie ou des voies biliaires et seul l'examen du sang nous permettait d'affirmer que ces ictères étaient de nature hémolytique :

cliniquement, nous ne pouvions que soupçonner cette pathogénie si spéciale en retrouvant chez toutes ces malades le syndrome morbide particulier que nous avons déjà décrit.

Observations

Une première malade, dont l'observation a été publiée *in extenso* par MM. Widal et Abrami (1), Laure V..., âgée de quarante-deux ans, était entrée à Cochin en juillet 1907 pour un ictère datant de sept ans. Aucun de ses ascendants ni de ses collatéraux n'a jamais présenté de jaunisse ; elle-même, sauf une rougeole et une variole dans l'enfance, n'avait jamais été malade lorsque en 1900 elle dut être opérée pour un abcès du creux ischio-rectal : une rectite apparut ensuite qui la confina au lit pendant plusieurs mois. Cependant la malade s'amaigrissait, s'essoufflait rapidement, tandis qu'insidieusement apparaissait l'ictère, qui peu à peu s'accentua. Pendant deux ans l'état resta stationnaire, l'ictère persista, tantôt s'atténuant, tantôt s'aggravant, rendant impossible tout travail. En 1903 la malade entra dans un service de chirurgie où on l'opéra : les voies biliaires furent trouvées saines et malgré une cystostomie et la persistance d'une fistule biliaire pendant sept mois, l'ictère demeura aussi intense. Depuis cette époque la jaunisse continue à subir des alternatives de recrudescence et d'atténuation mais sans jamais disparaître. C'est à l'occasion d'une poussée ictérique plus intense que la malade entra à l'hôpital.

Malgré la coloration intense des téguments et des muqueuses on ne trouve *aucun signe d'intoxication biliaire*, pas de prurit, pas de bradycardie. Les *selles sont normalement colorées* et l'ont toujours été depuis le début de la maladie. Malgré une cholémie intense l'ictère reste absolument *acholurique* ; par contre les urines renferment de l'urobiline en abondance. Le foie déborde les fausses côtes d'un travers de doigt, il est lisse et souple : il n'y a pas d'insuffisance hépatique. La *rate*, doulou-

1. Widal et Abrami. *Société méd. des Hôpitaux,* 8 novembre 1907.

reuse spontanément et à la pression, est *très hypertrophiée;* son aire de matité mesure 19 centimètres en hauteur et 22 en largeur. Mais à ce syndrome ictérique se surajoutaient des symptômes anémiques si accentués qu'ils donnaient à l'affection l'aspect de *l'anémie pernicieuse ictérique* : la fatigue et la prostration étaient extrêmes, l'essoufflement survenait au moindre effort, les muqueuses sous leur pigmentation ictérique étaient blafardes, on notait des souffles veineux et extra-cardiaques, un léger œdème malléolaire.

Les différents symptômes présentés par cette malade ne gardaient pas toujours la même intensité ; depuis sept ans que durait l'ictère il subissait de fréquentes alternatives d'augmentation et de diminution : nous avons pu plusieurs fois, dans le service, assister à de semblables *poussées ictériques :* à certains jours, à la suite de fatigues ou des troubles gastro-intestinaux, la jaunisse devenait brusquement plus foncée ; en même temps l'état général s'aggravait, la malade se plaignait d'une lassitude extrême, d'essoufflement, la température s'élevait à 38 degrés et au-dessus, une diarrhée profuse apparaissait ; la malade souffrait de la région splénique et la palpation montrait l'augmentation rapide du volume de la rate. Les examens de sang montraient que ces poussées ictériques correspondaient à une brusque diminution du nombre des globules rouges, à de véritables poussées hémolytiques pendant lesquelles la formule sanguine devenait celle d'une anémie pernicieuse.

Dans l'intervalle de ces crises tous ces symptômes s'amendaient progressivement, l'ictère diminuait, la rate devenait moins grosse, l'appétit et les forces reparaissaient.

Peu à peu les crises de déglobulisation se firent plus rares, l'ictère diminua, puis disparut et l'amélioration se prolongea assez longtemps pour que l'on puisse prononcer le mot de guérison. Nous aurons d'ailleurs à revenir sur l'évolution si spéciale de la maladie chez cette femme lorsque nous aurons précisé les caractères du sang dans les ictères hémolytiques et que nous pourrons étudier les variations des stigmates hématologiques parallèlement à celles des symptômes cliniques.

Chez cette première malade on retrouve donc avec une grande netteté le syndrome clinique habituel des ictères

hémolytiques : ictère splénomégalique acholurique et urobilinique, sans décoloration des matières, sans signes d'intoxication biliaire, signes cliniques d'anémie intense ; tous ces symptômes augmentent brusquement d'intensité à certains jours à la suite de poussées de déglobulisation. Le diagnostic, en l'absence d'examen hématologique, était resté longtemps en suspens : tantôt on pouvait croire à un ictère chronique par lithiase biliaire, et une cholécystostomie avait même été pratiquée, tantôt, lors des crises graves de déglobulisation, le tableau clinique devenait celui d'une anémie pernicieuse.

Dans un deuxième cas, que nous avons pu observer avec MM. Widal et Abrami (1), le diagnostic de *lithiase biliaire* avait aussi été porté : c'est après avoir subi un drainage des voies biliaires que la malade nous fut adressée à Cochin où des examens du sang nous permirent de reconnaître la nature hémolytique de l'ictère.

Madeleine L..., âgée de vingt-deux ans, entre à Cochin en décembre 1907 pour un ictère persistant depuis cinq ans. De petite taille, présentant quelques stigmates de dégénérescence mais pas de signes d'hérédo-syphilis, elle ne présente rien de spécial dans ses antécédents héréditaires ; elle-même n'a jamais été malade mais a été soignée dans son enfance pour anémie ; les règles établies à quatorze ans sont toujours depuis lors survenues régulièrement. Il y a cinq ans, sans cause appréciable, la malade devient incapable de tout effort, elle s'essouffle rapidement et peu à peu apparaît l'ictère ; il persiste depuis lors, tantôt s'accentuant tantôt s'atténuant. Fréquemment la malade a des *crises douloureuses vésiculaires*, durant vingt-quatre ou quarante-huit heures et simulant la colique hépatique, mais jamais aucun calcul n'a été rendu dans les selles, jamais il n'y a eu décoloration de matières. En 1907 survint une grossesse qui évolua normalement, mais l'enfant, d'ailleurs non

1. Widal, Abrami et Brulé. *Archives des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.

ictérique, ne vécut pas. Après l'accouchement l'ictère devint plus foncé, les crises douloureuses augmentèrent d'intensité et la malade se décida à entrer dans un service de chirurgie.

Pensant à un ictère d'origine lithiasique on pratiqua le 27 août 1907 un drainage des voies biliaires ; l'ictère persista cependant et même, quinze jours après l'opération, le drain s'étant déplacé, l'ictère augmenta considérablement d'intensité, devint noirâtre, les matières, jusqu'alors normales, se décolorèrent, des accidents graves apparurent qui nécessitèrent d'urgence une nouvelle intervention le 24 septembre. Après cette deuxième opération l'ictère reprit ses caractères antérieurs, les fèces se recolorèrent, les symptômes alarmants disparurent.

Mais quand en décembre 1907 nous pûmes observer la malade, l'ictère persistait encore et cela malgré l'existence d'une fistule biliaire par laquelle s'écoulait chaque jour de 600 à 700 grammes d'une bile fluide et de coloration normale. Cette jaunisse présentait tous les caractères des ictères hémolytiques : ni prurit ni bradycardie, matières colorées, urines ne contenant que de l'urobiline en petite quantité, rate douloureuse et palpable pendant les grandes inspirations, foie débordant légèrement les fausses côtes ; symptômes cliniques d'anémie (souffles vasculaires et extra-cardiaques, pâleur, essoufflement) que venait confirmer la numération globulaire (2.940.000 hématies).

Cette malade ne resta que pendant un mois soumise à notre observation ; nous pûmes constater chez elle tous les symptômes sanguins habituels aux ictères hémolytiques, mais bientôt, sous l'influence du repos au lit et d'une alimentation substantielle, nous vîmes le chiffre des hématies redevenir sensiblement normal, l'ictère diminuer sans cependant disparaître complètement ; la malade, considérablement améliorée, demanda à quitter l'hôpital au début de janvier 1908 et nous n'avons pu la revoir depuis lors.

Chez cette malade nous trouvions donc réunis tous les termes du syndrome clinique des ictères hémolytiques ; le diagnostic n'en restait pas moins difficile, d'autant plus que l'ictère chronique s'accompagnait de crises douloureuses simulant en tous points la colique hépatique et dues sans

doute à la présence dans la vésicule de boue biliaire, souventsignalée au cours des ictères hémolytiques. Le diagnostic de lithiase semblait cliniquement s'imposer dans ce cas ; seule l'intégrité des voies biliaires décelée par l'opération, la persistance de l'ictère malgré le drainage biliaire firent penser à la possibilité d'un de ces ictères hémolytiques acquis que nous venions de décrire : les recherches hématologiques vinrent en effet confirmer cette hypothèse.

MM. Chauffard et Troisier (1) ont publié un cas d'ictère hémolytique acquis, par bien des points comparable à ceux que nous venons de résumer et dans lequel encore le diagnostic de *lithiase*, qui semblait s'imposer, avait conduit à une intervention sur les voies biliaires.

Il s'agissait d'un homme de trente et un ans, sans antécédents pathologiques, mais dont la pâleur avait toujours frappé depuis l'enfance. En 1902 apparut l'ictère qui depuis persista tantôt augmentant, tantôt diminuant. En 1906 ce malade fut opéré par Kocher qui trouva dans la vésicule de la boue biliaire ; malgré l'établissement d'une fistule la jaunisse persista et quand M. Chauffard put observer le malade, en 1908, il présentait tous les symptômes de l'ictère hémolytique : ictère acholurique et urobilinique, matières normalement colorées, rate un peu grosse. L'hématologie confirmait le diagnostic clinique en décelant une anémie intense : 1.481.500 globules rouges, 12 à 14 0/0 d'hématies granuleuses et une résistance globulaire diminuée. Ce malade présenta dans son histoire un fait important sur lequel nous aurons à revenir : à trois reprises apparurent chez lui des crises *d'hémoglobinurie*.

Chez une malade que nous avons pu observer avec M. Le Gendre (2), le tableau clinique était différent : la

1. Chauffard et J. Troisier. *Société médicale des Hôpitaux*, 10 juillet 1908.

2. Le Gendre et Brulé. *Société médicale des Hôpitaux*, 22 janvier 1909.

prédominance des symptômes anémiques, l'intensité extrême des troubles gastriques pouvaient faire croire soit à une *anémie pernicieuse*, soit même à un *cancer de l'estomac*.

Hélène R..., âgée de quarante-quatre ans, ne présentait aucun cas d'ictère dans ses antécédents héréditaires. De petite taille, mais sans stigmates de dégénérescence elle avait toujours été bien portante : elle a deux enfants de vingt-quatre et vingt-cinq ans, non ictériques. En 1905, elle est prise brusquement de fièvre élevée (39°), de vomissements, de diarrhée ; un ictère foncé apparaît qui persiste pendant onze mois, tantôt s'aggravant, tantôt diminuant, s'accompagnant parfois de douleurs sourdes vésiculaires avec irradiations dans l'épaule. Cet ictère diminua peu à peu, mais l'anémie persista. Brusquement au début de 1907 les vomissements reparurent, l'ictère et les symptômes anémiques s'accentuèrent. Lentement l'état s'améliora de nouveau jusqu'à une nouvelle crise survenue en février 1908 : soudainement, pendant la nuit, les vomissements reparaissaient et dès le lendemain l'ictère était plus foncé, les troubles anémiques s'accentuaient ; vomissements, ictère léger et anémie intense persistant depuis lors, le diagnostic restait hésitant : ni celui d'anémie pernicieuse, ni celui de cancer de l'estomac ne semblaient satisfaisants.

Lorsque nous vîmes pour la première fois la malade en mai 1908 nous retrouvâmes chez elle les symptômes que nous avions déjà observés au cours des ictères hémolytiques. L'ictère, généralisé, avait une teinte très pâle, jaune citron, due à la décoloration anémique des téguments : il ne s'était jamais accompagné de prurit ni de bradycardie. Le sérum donnait une forte réaction de Gmelin mais il n'y avait pas de pigments biliaires dans les urines, l'urobiline même ne s'y trouvait qu'à certains jours ; les matières avaient toujours été normalement colorées. Le foie, lisse et non induré, débordait les fausses côtes de deux travers de doigts ; la rate se montrait hypertrophiée à la percussion ; les troubles anémiques enfin étaient intenses : décoloration des muqueuses, souffles anémiques cardiaques et vasculaires, essoufflement au moindre effort, œdèmes fugaces, aménorrhée.

Les symptômes cliniques permettaient déjà de soupçonner la

nature hémolytique de cet ictère : les examens du sang vinrent confirmer cette hypothèse et permirent de mettre en évidence les stigmates hématiques caractéristiques de cette affection.

La malade quitta le service le 3 juin 1908, nous avons su que depuis lors l'ictère avait subi de nouvelles aggravations, mais nous n'avons pu pratiquer de nouveaux examens.

De ces observations se rapprochent en tous points les deux cas d'ictères hémolytiques acquis publiés par Karl Ritter v. Stejskal (1).

Le premier cas est celui d'une femme de seize ans, de très petite taille et chez laquelle l'ictère apparut pour la première fois en 1904 sans cause appréciable ; la jaunisse disparut pendant toute l'année 1905 mais reparut intense en 1906 pour persister depuis lors, accompagné de symptômes anémiques graves, d'une forte splénomégalie, d'urobilinurie sans cholurie, les matières étaient colorées ; il n'y avait ni prurit ni bradycardie.

Le deuxième cas est celui d'un jeune homme de vingt et un ans chez lequel l'ictère débuta sans cause appréciable en juin 1908 et qui depuis lors présente le syndrome clinique habituel des ictères hémolytiques.

Chez les différents malades dont nous venons de rapporter succinctement les observations, le syndrome clinique de l'ictère hémolytique apparaissait isolément, semblait résumer à lui seul toute la maladie ; mais le tableau morbide peut se montrer plus complexe : il se peut en effet que l'ictère hémolytique survienne chez un sujet porteur d'une lésion antérieure, celle-ci par son évolution propre venant compliquer la symptomatologie et rendre difficile l'interprétation pathogénique de certains accidents.

C'est ainsi que chez une des premières malades que nous ayons pu observer, malade dont l'observation a été

1. KARL RITTER V. STEJSKAL, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 13 mai 1909.

publiée *in extenso* par MM. Widal et Abrami (1), avec l'ictère hémolytique coïncidait une affection cardiaque qui vint compliquer l'évolution clinique de la maladie.

Gabrielle G..., âgée de vingt-neuf ans, entre à Cochin le 20 juin 1907 pour un ictère qui dure depuis trois mois. Aucun antécédent particulier héréditaire ou personnel : cinq enfants dont trois vivent encore et sont bien portants. Une fausse couche faite en février 1907 fut suivie de métrorragies abondantes qui ne cessèrent qu'après huit semaines ; la malade se plaignit alors de vertiges, d'essoufflements, d'épistaxis à répétition, d'œdème des jambes ; peu à peu apparut l'ictère qui s'accentua progressivement.

A son entrée à l'hôpital la malade semblait atteinte d'un *ictère infectieux :* la température oscillait autour de 38 degrés, la jaunisse était intense, mais elle ne s'accompagnait ni de prurit, ni de bradycardie, ni de décoloration des fèces. L'acholurie, si fréquente au cours des ictères hémolytiques, manquait chez cette malade : outre une quantité abondante d'urobiline, les urines, rares et foncées, contenaient de la bilirubine, mais celle-ci ne put être mise en évidence que pendant la période la plus grave de l'affection, tandis que l'urobiline persista longtemps.

La rate débordait le rebord costal de trois travers de doigts, le foie, volumineux, affleurait la crête iliaque. On observait es symptômes anémiques intenses correspondant à une hypoglobulie de 1.800.000.

Enfin à l'auscultation du cœur on trouvait un souffle systolique râpeux ayant son maximum dans la région mitrale ; l'existence de cette lésion cardiaque compliquait le diagnostic clinique : on pouvait se demander si l'oligurie, un léger œdème des jambes, si aussi l'hypertrophie hépatique et l'ictère ne ressortissaient pas un syndrome hyposystolique, si on n'était pas en présence d'un *foie cardiaque*

L'intensité de l'anémie pouvait cependant déjà faire préjuger de la nature particulière de cet ictère : elle incitait en tout cas à pratiquer des recherches hématologiques, qui permirent

1. Widal et Abrami. *Société Médic. des Hôpitaux,* 8 novembre 1907.

en effet de mettre en évidence tous les symptômes sanguins habituels aux ictères hémolytiques.

En un mois et sous l'influence du repos au lit, tous les symptômes s'amendèrent, l'ictère devint moins foncé, le foie, la rate diminuèrent de volume, l'œdème disparut tandis que se produisait une véritable crise urinaire. L'anémie persistait cependant quand la malade quitta l'hôpital.

Mais si, lors de cette première crise, les symptômes cardiaques étaient encore peu accentués, le syndrome de l'ictère hémolytique restait prédominant, il n'en fut pas de même lors des crises ultérieures qui ramenèrent la malade à Cochin.

Ayant à subir des fatigues et des privations la malade fut, à plusieurs reprises, obligée de rentrer à l'hôpital dans un état alarmant. Non seulement l'ictère et l'anémie avaient augmenté, mais encore était apparu un véritable syndrome asystolique : oligurie, œdème des jambes, ascite, hépatomégalie considérable, congestion des bases. Tous ces symptômes cédaient sous l'influence du repos et de la médication digitalique mais reparaissaient à l'occasion de nouvelles fatigues.

Peu à peu cependant les accidents semblèrent s'amender définitivement : les œdèmes, l'ascite, les symptômes pulmonaires, l'hypertrophie hépatique même rétrocédèrent, seul persistait le souffle cardiaque ; tandis que la lésion cardiaque restait ainsi bien compensée nous voyons progressivement disparaître l'ictère et les anomalies sanguines, évolution morbide toute particulière aux ictères acquis et sur laquelle nous aurons à revenir.

Chez cette malade deux affections semblaient donc coexister : d'une part, un ictère dont la nature hémolytique était nettement prouvée par l'hématologie ; d'autre part, une affection cardiaque créant des symptômes graves d'asystolie. De tels cas, outre leur complexité diagnostique, restent de pathogénie difficiles à interpréter : la réapparition de l'ictère et des symptômes anémiques au cours de chacune des crises d'hyposystolie, est remarquable chez cette malade ; les accidents cardiaques et les crises de déglobulisation se commandaient-ils les uns les

autres, ou, bien plutôt, étaient-ils causés simultanément par les fatigues supportées ? C'est ce qu'il est encore impossible de préciser.

Semblable coïncidence d'ictère hémolytique et d'accidents cardiaques se retrouve dans une observation publiée par M. Oettinger (1).

La malade, âgée de soixante-sept ans, était entrée à l'hôpital pour une bronchite grave : elle ne pouvait préciser exactement la date d'apparition de l'ictère qu'elle faisait remonter à quelques mois. Ancienne rhumatisante, elle avait présenté à diverses reprises des crises d'hyposystolie avec dypsnée et œdèmes et avait été soignée pour une insuffisance mitrale qu'on retrouvait à l'auscultation. Mais en outre, depuis l'âge de quarante-sept ans, elle souffrait de crises douloureuses vésiculaires, considérées comme des coliques hépatiques et s'accompagnant parfois d'ictère. Depuis une crise plus intense, survenue en mai 1908, la jaunisse avait persisté.

Cet ictère présentait les principaux caractères des ictères hémolytiques : acholurie et urobilinurie, matières colorées, pas de bradycardie, mais *prurit* assez intense, rate douloureuse, débordant les fausses côtes (l'autopsie y montra ultérieurement la présence de plusieurs infarctus). Enfin existaient des symptômes anémiques : décoloration des téguments et des muqueuses, souffles anémiques veineux ; le nombre des hématies n'était que de 1.586.000, et l'on retrouvait à l'examen du sang les autres modifications habituelles aux ictères hémolytiques. Cette malade mourut de broncho-pneumonie.

Du résumé de ces observations on peut conclure du *polymorphisme clinique* de l'ictère hémolytique acquis : Tantôt nous l'avons vu s'accompagner de crises douloureuses vésiculaires et simuler assez exactement la lithiase biliaire pour inciter à des interventions chirurgicales ; tantôt nous l'avons vu rappeler un ictère infectieux

1. Oettinger. *Société médicale des Hôpitaux*, 9 octobre 1908.

fébrile ; tantôt, par association avec une lésion cardiaque, il pouvait être pris pour un ictère secondaire à un foie cardiaque ; tantôt les symptômes anémiques dominant le tableau morbide, pouvaient faire croire à une anémie pernicieuse et, lorsque les vomissements étaient particulièrement intenses à un néoplasme de l'estomac.

L'on pouvait, il est vrai, au milieu de ces tableaux morbides en apparence si variables, retrouver toujours les symptômes particuliers des ictères hémolytiques, mais ils demandaient à être recherchés, n'attiraient pas au premier abord l'attention.

Par cette diversité symptomatique, par la variabilité de son mode d'apparition, l'ictère hémolytique acquis vient déjà s'opposer à l'ictère congénital, type clinique beaucoup plus fixe. D'autres dissemblances peuvent encore être relevées entre ces deux affections :

Nous avons vu qu'au cours des ictères hémolytiques acquis et pendant les périodes les plus intenses de l'affection survenaient brusquement des accidents graves : l'état général de la malade empirait en quelques heures, souvent la température s'élevait, des vomissements, de la diarrhée survenaient ; l'ictère, la splénomégalie augmentaient cependant que ces symptômes anémiques s'accentuaient et que l'examen du sang montrait une brusque diminution du nombre des hématies. Ces brusques aggravations de la maladie sont au contraire exceptionnelles dans l'ictère hémolytique congénital : l'ictère, la splénomégalie, l'hépatomégalie y gardent pendant de longues années une intensité presque toujours la même

Mais c'est dans l'évolution même de ces deux variétés d'ictères hémolytiques qu'existe une différence capitale et sur laquelle nous aurons à insister : tandis que l'ictère congénital persiste toute la vie, présente une évolution essentiellement chronique, l'ictère acquis semble une affection aiguë ou subaiguë, pouvant peut-être guérir, pouvant en tous cas disparaître pendant un temps prolongé.

Ictères hémolytiques acquis secondaires

Nous avons eu en vue jusqu'ici, dans cette description clinique, les ictères hémolytiques acquis apparaissant comme de véritables affections autonomes, comme des maladies en apparence primitives. Tels étaient les premiers cas que nous avons pu isoler avec MM. Widal et Abrami et que la formule sanguine nous a permis de séparer des ictères hépatiques ; s'il nous semble s'agir là d'ictères par lésion sanguine, la cause même du processus de déglobulisation nous demeure inconnue et les conséquences de l'hémolyse apparaissent seules visibles cliniquement, résumant pour nous toute la maladie. Mais à côté de ces ictères acquis que nous avons appelés primitifs, on peut en observer d'autres.

De semblables symptômes cliniques, de semblables anomalies sanguines ont été retrouvés dans des jaunisses survenues soit au cours d'états physiologiques particuliers, soit au cours d'affections morbides antérieures. On a pu ainsi rapprocher des ictères hémolytiques primitifs des ictères qne l'on pourrait appeler *secondaires* parce qu'ils viennent compliquer une affection préexistante.

Ictères hémolytiques du nouveau-né. — MM. Sabrazès et Leuret (1), MM. Cathala et Daunay (2) ont retrouvé les caractères cliniques et hématiques des ictères hémolytiques au cours de certains ictères des nou-

1. Cathala et Daunay. *L'obstétrique*, décembre 1908.
2. Leuret. Th. Bordeaux, 1904.

veau-nés dont l'origine sanguine était depuis longtemps soupçonnée (1). Il s'agit d'ictères légers, presque acholuriques, ne s'accompagnant pas de décoloration des matières, sans symptômes d'imprégnation biliaire. La fragilité globulaire, la présence d'hématies granuleuses, de signes intenses de rénovation sanguine viennent démontrer qu'il s'agit là d'ictères d'origine sanguine, liés peut-être à une exagération du processus fugace ou déglobulisation qui semble de règle dans les premiers jours de la vie extra-utérine. La cause même de cette distinction globulaire reste obscure : M. Moussous (2) incrimine le refroidissement, pour MM. Cathala et Daunay peut-être s'agit-il là d'un vestige de l'adaptation du fœtus à la vie intra-utérine, l'enfant *in utero* n'ayant besoin que d'une faible résistance globulaire.

Ictère hémolytique paludéen. — M. Sacquépée (3) dont les constatations ont été confirmées par M. Chauffard (4), a vu à la suite d'accès paludéens graves, apparaître des ictères fugaces, présentant tous les caractères des ictères hémolytiques ; ictères acholuriques et urobiliniques, sans décoloration des matières, ictères accompagnés d'anémie, de fragilité globulaire, de présence dans le sang d'hématies granuleuses. Ces observations sont particulièrement intéressantes car elles nous montrent que, à côté des cas encore les plus nombreux, dans lesquels la cause exacte de la déglobulisation nous échappe, il en est d'autres dans lesquels la lésion globulaire est évidente.

C'est ici l'hématozoaire de Laveran qui doit être incriminé ; c'est lui qui amène la destruction anormale des hématies et cause l'apparition de l'ictère. Des faits rapportés par

1. Sabrazès et Leuret. *Gaz. hebd. des sc. médic. de Bordeaux*, et *Soc. de Biologie*, mars 1908.
2. Moussous. *Province médicale*, 16 mai 1908.
3. Sacquépée. *Soc. médic. des hôpitaux*, 23 octobre 1908.
4. Chauffard. *Soc. médic. des hôpitaux*, 23 octobre 1908.

M. Sacquépée on peut aussi conclure avec lui que, quelle que soit l'étiologie d'un ictère hémolytique, le syndrome clinique et hématologique reste sensiblement le même. « La nature et le mode d'action de la cause globulicide n'ont probablement pas une importance capitale ; seule importe la lésion globulaire même indépendamment de sa nature. »

Ictère hémolytique au cours d'une anémie post-hémorragique. — MM. Widal et Joltrain (1), chez un homme anémié par des hématuries abondantes, ont pu observer quelques jours avant la mort tout le tableau clinique des ictères hémolytiques ; dans le sang outre l'anémie avec signes de rénovation médullaire, apparaissaient la fragilité globulaire et les hématies granuleuses. L'autopsie, à côté d'un épithélioma de la vessie permit de retrouver les caractères habituels des ictères hémolytiques. MM. Widal et Joltrain pensent que peut-être chez ce malade les globules rouges, sans cesse en voie de rénovation intensive avaient fini par acquérir une fragilité anormale.

Ictère hémolytique au cours d'un cancer de l'estomac. — MM. Roque, Chalier et Nové-Josserand (2) ont observé chez une femme de soixante-deux ans, atteinte d'un cancer du pylore, un ictère présentant les caractères cliniques et hématologiques habituels aux ictères hémolytiques. L'autopsie permit de confirmer ce diagnostic en montrant l'absence de lésions des voies biliaires et les caractères anatomiques habituels aux ictères hémolytiques.

On peut se demander si dans ce cas ictère hémolytique et cancer coïncidaient fortuitement ou si, bien plutôt, les substances globulicides sécrétées par la tumeur cancéreuse n'étaient pas la cause et de l'anémie et de la jaunisse.

---

1. Widal et Joltrain. *Soc. médic. des hôpitaux*, 6 novembre 1908.
2. Roque, Chalier et Nové-Josserand. — *Province médic.* septembre 1909.

Ictères hémolytiques de la syphilis secondaire. — Récemment enfin MM. Gaucher et Giroux (1) ont rattaché aux ictères hémolytiques certaines jaunisses observées au cours de la syphilis. Par leurs caractères cliniques et hématiques, par leur évolution, par leur pathogénie aussi ces ictères se rapprochent beaucoup des ictères hémolytiques paludéens : dans l'un et l'autre cas la cause de la déglobulisation est évidente, les agents globulicides : tréponème ou hématozoaire, sont, par ailleurs, sensiblement de même ordre.

De tous ces faits, et surtout de l'apparition d'ictères hémolytiques au cours du paludisme et de la syphilis, il résulte évidemment que les ictères hémolytiques acquis ne peuvent être considérés comme une entité morbide bien définie ; il ne s'agit pas là, comme dans les ictères congénitaux, d'une maladie toujours la même, mais bien plutôt d'un *syndrome morbide* ressortissant à des causes multiples.

Si dans tous les cas les symptômes cliniques et hématiques restent sensiblement les mêmes c'est qu'ils ne sont que la conséquence du processus hémolytique, quelle que soit la nature de celui-ci.

La diversité pathogénique de ces ictères hémolytiques acquis apparaît évidente dans les ictères secondaires : mais peut-être existe-t-elle aussi dans les ictères qui nous semblent primitifs et peut-être à l'ictère congénital, type clinique remarquablement fixe et de cause toujours semblable, pouvons-nous opposer les ictères acquis dont le polymorphisme clinique ne ferait que traduire la diversité pathogénique.

1. Gaucher et Giroux. — *Annales des maladies vénériennes*, 4 juillet 1909.

HÉMATOLOGIE

Malgré la fixité de certains symptômes, communs à tous les ictères hémolytiques, le tableau morbide des ictères acquis est, nous l'avons vu, si variable, que, réduite à elle-même, la clinique ne peut que nous faire soupçonner l'origine sanguine d'un ictère. Seul l'examen hématologique permet de rassembler ces cas, en apparence si dissemblables, et d'en préciser la pathogénie.

C'est en multipliant les examens de sang que l'on pourra affirmer l'origine hématique de bien des ictères qui, de par la seule clinique, semblent encore des ictères hépatiques d'ordre banal. C'est ainsi que l'on montrera la fréquence, relativement assez considérable, de ces ictères hémolytiques dont des observations déjà nombreuses ont déjà pu être relevées depuis deux ans dans les services où l'on pratique habituellement la recherche de la résistance globulaire.

ANÉMIE

A l'examen du sang d'un ictère hémolytique il est un premier symptôme qui frappe tout d'abord : la diminution du nombre des hématies, l'*anémie*. M. Chauffard a insisté sur la présence de cette hypoglobulie au cours de l'ictère congénital ; nous avons, avec MM. Widal et Abrami, montré que cette anémie présentait des caractères très particuliers, surtout facile à mettre en évidence dans les ictères acquis.

Cliniquement, il était déjà possible de soupçonner l'hypoglobulie : la décoloration des téguments et des muqueuses, l'essoufflement rapide, les palpitations, les souffles vasculaires et extra-cardiaques, les troubles menstruels, les œdèmes fugaces, sont autant de symptômes qui en découlent et incitent à pratiquer l'examen hématologique.

La *numération globulaire* permet de préciser exactement le degré de cette anémie.

Son intensité est extrêmement variable et selon les sujets et selon les périodes de la maladie. Mais, qu'elle soit moyenne ou très accentuée, sa *constance* même au cours de l'ictère hémolytique est déjà un fait remarquable. Il est rare en effet de voir dans les ictères non hémolytiques le nombre des hématies sensiblement abaissé. Dans l'ictère catarrhal particulièrement il est frappant de voir que, malgré la présence en abondance dans le sang de sels et d'acides biliaires, corps fortement hémolytiques *in vitro*, le nombre des globules rouges reste normal. MM. Vaquez et Ribierre, puis MM. Rist et Ribadeau-Dumas, ont insisté depuis longtemps sur des faits qu'ils attribuent à une réaction de défense de l'organisme : nous-même, dans la majorité des ictères que nous avons pu examiner, avons trouvé le chiffre des hématies normal ou même supérieur à la moyenne.

Ce n'est pas à dire cependant que tout ictère accompagné d'anémie doive être considéré comme un ictère hémolytique. C'est ainsi qu'au cours des ictères survenant chez des malades déjà profondément débilités, au cours, par exemple, des ictères chroniques qui accompagnent les cirrhoses du foie, nous avons pu souvent observer une anémie accentuée : cependant l'absence de fragilité globulaire montrait bien que ces malades n'étaient pas atteints d'ictère d'origine sanguine.

L'anémie observée au cours des ictères hémolytiques, anémie constante quoique d'intensité variable, différencie donc déjà cette affection d'un grand nombre d'ictères hépa-

tiques. Mais ce qui, bien plus encore que l'intensité de l'hypoglobulie, permet d'en soupçonner l'importance pathogénique c'est son *évolution parallèle à celle de la jaunisse*. C'est au cours des ictères acquis qu'il est le plus facile de mettre en évidence les rapports étroits qui relient l'anémie aux autres symptômes morbides : l'augmentation brusque de l'hypoglobulie lors des périodes d'aggravation de la maladie, sa diminution qui coïncide avec l'amélioration clinique, sa disparition graduelle lors de la guérison, montrent bien l'importance de la lésion sanguine au cours de cas sévères.

Crises de déglobulisation

Nous avons déjà signalé cliniquement la fréquence au cours des ictères hémolytiques acquis de brusques périodes d'aggravations pendant lesquelles tous les symptômes s'exagéraient en quelques heures : c'est en étudiant les variations de la formule sanguine pendant ces crises que l'on peut surtout mettre en évidence l'évolution parallèle de l'anémie et de l'ictère.

Chez V..., par exemple, une des malades que nous avons pu observer avec MM. Widal et Abrami et qui était atteinte d'ictère hémolytique acquis, la numération globulaire pratiquée le 19 mai accusait 2.600.000 globules rouges ; l'ictère était alors d'intensité moyenne, la rate peu douloureuse était percutable sur 18 centimètres de hauteur. Brusquement, le 30 mai, sans raison appréciable l'état de la malade s'aggrava : l'ictère a considérablement augmenté, la rate est très douloureuse et percutable sur 21 centimètres, la malade se sent très faible, se plaint d'essoufflement, de céphalée ; l'examen du sang, pratiqué à nouveau, montre que le chiffre des hématies s'est abaissé en quelques jours à 850.000, véritable chiffre d'anémie pernicieuse.

Peu de jours après l'ictère diminuait de nouveau, la splénomégalie rétrocédait, l'état général devenait meilleur et en même temps la formule hématique accusait une rénovation sanguine manifeste : le 8 juin, le nombre des globules était de 1.360.000.

L'amélioration clinique s'accusa peu à peu tandis que le chiffre des hématies suivait une courbe ascendante : le 14 juin il atteint 2.640.000, le 3 juillet 3.189.000 et s'immobilise pendant de longs mois autour de ce nombre. Mais l'équilibre hématique est encore bien instable : il suffit de la moindre fatigue pour que, en quelques heures, on voie l'ictère augmenter, le nombre des globules rouges diminuer brusquement, tomber par exemple de 3.210.000 (13 août) à 2.670.000 (19 août). Ce n'est que très lentement que le taux des hématies revient à la normale, atteignant 3.900.000 le 13 novembre, 5.260.000 le 16 janvier, tandis que l'ictère ne persiste plus que très léger.

Chez G... nous voyons aussi avec netteté l'ictère évoluer parallèlement à l'anémie.

Entrée le 21 juin dans le service de M. Widal avec 1.800.000 globules rouges, nous la voyons lentement s'améliorer ; l'ictère diminue d'intensité tandis que le chiffre des hématies augmente progressivement pour atteindre 2.800.000 le 16 juillet, 3.600.000 le 29 août. Mais malgré le repos absolu qu'elle garde à l'hôpital cette lente amélioration est entrecoupée de brusques crises de déglobulisation ; ainsi le nombre des globules rouges tombe de 2.410.000 (7 juillet) à 1.950.000 (8 juillet), tandis que l'ictère et la splénomégalie augmentent. Bien plus intense se montre encore la déglobulisation lorsque, à plusieurs reprises, la malade veut quitter l'hôpital pour reprendre une vie fatigante : elle sort, par exemple, de Cochin le 29 août très améliorée : l'ictère, autrefois intense, n'est plus que du subictère, la rate, qui débordait largement les fausses côtes, n'est plus percutable que sur quatre travers de doigts, le chiffre des globules rouges atteint 3.600.000.

A la suite de fatigues et de privations la malade est ramenée à l'hôpital le 6 novembre dans un état grave : l'ictère est de nouveau intense, la rate volumineuse, le nombre des globules rouges n'est plus que de 1.800.000. Le chiffre globulaire va d'ailleurs remonter encore une fois lentement, lorsque la malade est remise au repos ; parallèlement l'ictère et la splénomégalie rétrocéderont.

Ces deux exemples démontrent à l'évidence les rapports étroits qui, au cours des ictères hémolytiques, unissent la

formule sanguine et les symptômes cliniques : ictère et splénomégalie augmentent quand l'anémie augmente, diminuent quand elle diminue.

De là résulte aussi que les brusques aggravations de la maladie, qui semblent un des caractères les plus saillants des ictères hémolytiques acquis, semblent sous la dépendance d'une véritable *instabilité sanguine :* sous l'influence de causes, qui nous restent impossibles à préciser, l'on voit chez ces malades survenir de brusques poussées anémiques, coïncidant avec une aggravation de la jaunisse et de l'état général : puis, le processus hémolytique se faisant moins intense, les symptômes cliniques s'amendent, l'anémie diminue, jusqu'à ce qu'une nouvelle crise de déglobulisation vienne en quelques heures faire perdre le bénéfice de la lente réparation sanguine. Avec le temps cependant ces crises s'espacent et se font moins intenses ; la formule sanguine devient plus fixe, l'anémie diminue et garde pendant longtemps le même degré. La destruction globulaire persiste cependant, et la persistance des signes de rénovation sanguine nous le prouvera, mais elle semble toujours se faire avec une égale intensité, elle semble, à mesure qu'elle se fait, être compensée par la réaction hématopoïétique.

L'évolution de l'anémie au cours des ictères acquis est donc très particulière : sa *variabilité* en est un des caractères les plus saillants. De cette variabilité même résulte l'impossibilité de fixer l'intensité moyenne de l'hypoglobulie : le nombre des hématies diffère non seulement selon les malades, mais encore selon l'évolution de la maladie ; parfois tombant extrêmement bas, il reste toujours très inférieur à la normale pendant toute la période d'état de la maladie et ne se relève que lentement alors que l'ictère rétrocède. En effet, de l'instabilité sanguine qui s'observe au cours des ictères hémolytiques, de la fréquence des crises de déglobulisation qui font perdre brusquement le bénéfice d'une lente réparation sanguine, découle un caractère particulier à cette affection : l'intensité, la gravité

qui atteignent parfois les phénomènes anémiques, ceux-ci allant jusqu'à simuler l'anémie pernicieuse la plus grave.

Comparaison avec l'anémie des ictères congénitaux

Des accidents aussi menaçants sont, au contraire, exceptionnels dans les ictères hémolytiques congénitaux. Dans ceux-ci l'anémie présente, en effet, des caractères un peu différents : le nombre des globules rouges demeure à peu près fixe pendant toute l'évolution de la maladie, l'anémie reste moyenne et il est rare de la voir augmenter brusquement. Ainsi chez deux ictériques congénitaux, le père et la fille, que nous avons pu suivre pendant plusieurs années avec MM. Widal et Abrami, le nombre des hématies restait toujours sensiblement égal : il oscillait autour de 3 millions chez la fille, de 4 millions chez le père ; si, à la suite de fatigues ou d'affections intercurrentes, des aggravations survenaient parfois dans l'hypoglobulie, c'étaient toujours là des modifications fugaces et ces deux malades revenaient toujours sensiblement au même nombre de globules rouges, au même équilibre hématique. Il semble que chaque ictérique congénital soit réglé pour un degré donné d'anémie, qui reste toujours sensiblement le même pendant toute la durée de l'affection.

Ce degré même de l'anémie n'est pas, en général, très accentué : il s'agit d'hypoglobulies moyennes, oscillant entre 3 et 4 millions, dans la plupart des observations qui ont été jusqu'ici publiées.

Mais tandis qu'au cours de l'ictère acquis l'anémie, parfois extrême, tend continuellement à diminuer, tandis que sous l'influence du repos, le chiffre des hématies se rapproche plus ou moins rapidement de la normale, dans l'ictère congénital, affection chronique et jusqu'ici incurable, l'anémie d'intensité moyenne persiste avec les mêmes caractères pendant toute la vie.

Au type relativement fixe, à la chronicité de l'anémie au cours de l'ictère congénital, nous avons pu, avec MM. Widal et Abrami, opposer l'instabilité sanguine, l'évolution subaiguë des ictères hémolytiques acquis.

De telles distinctions n'ont cependant rien d'absolu. On peut au cours des ictères congénitaux observer, sous l'influence de simples fatigues, des chutes brusques du nombre des globules rouges ; c'est ainsi que chez C... fille nous avons vu, en l'espace de quinze jours, le nombre des hématies tomber de 4.100.000 à 3.290.000. Ces crises de déglobulisation sont encore bien plus intenses quand une maladie intercurrente vient compliquer l'ictère : c'est ainsi qu'au début d'une fièvre typhoïde nous avons vu (1), chez une malade, le nombre des globules rouges tomber de 4.735.000 à 1.455.000.

C'est dire que, si, au cours des ictères congénitaux, l'anémie reste en général modérée on peut parfois la voir s'aggraver brusquement, devenir aussi intense que dans les périodes graves des ictères hémolytiques acquis.

Valeur globulaire

Le taux de l'hémoglobine diminue chez ces malades à peu près parallèlement au degré de l'anémie ; il en résulte que la valeur globulaire reste sensiblement égale à l'unité. Ce n'est que lorsque l'anémie atteint des degrés extrêmes que la valeur globulaire devient supérieure à l'unité, rappelant ainsi ce que l'on observe au cours des anémies pernicieuses.

Réaction Médullaire

L'étude du sang desséché et coloré, nous permet de préciser la nature de ces anémies des ictères hémolyti-

1. Gandy et Brulé. *Société méd. des hôpitaux*, 31 juillet 1909.

ques et de pénétrer plus avant dans l'étude des réactions de l'organisme.

Il est intéressant d'étudier d'abord la composition sanguine au moment des plus fortes poussées de déglobulisation, lorsque, au cours de l'ictère hémolytique acquis, le chiffre des hématies tombe aux environs de 1 million. Les signes de réaction médullaire sont alors évidents; myélocytes et hématies nucléés se montrent nombreux sur les préparations.

Les *myélocytes* peuvent atteindre 6 0/0 du nombre des globules blancs; ce sont surtout des myélocytes neutrophiles ; parfois des myélocytes basophiles homogènes de Dominici, rarement des myélocytes éosinophiles ou basophiles.

Les *hématies nucléées* peuvent aussi exister en abondance ; nous les avons vues atteindre 15 0/0 du nombre des globules blancs ; ce sont, en grande majorité, des normoblastes ; les mégaloblastes, n'apparaissant que lorsque la réaction médullaire est à son maximum. La formule sanguine est alors celle des anémies pernicieuses plastiques, dans laquelle la moelle fournit en abondance des éléments jeunes pour lutter contre une hypoglobulie intense.

Mais la présence, dans le sang, d'éléments myéloïdes, en aussi grande abondance, est toujours fugace au cours des ictères hémolytiques ; le plus souvent et même lorsque le chiffre des globules rouges ne dépasse pas 3 millions, le pourcentage globulaire ne montre guère plus de 1 à 2 0/0 de myélocytes neutrophiles et de normoblastes. Cette proportion n'est même que rarement atteinte, au cours des ictères congénitaux, où l'anémie n'est généralement pas très accentuée. On n'y note, en général, et encore à certains jours seulement, que 1 myélocyte, ou une hématie nucléé, pour 3 à 400 éléments blancs.

De ce que les myélocytes, les hématies nucléées n'appa-

raissent en abondance qu'au moment de fortes poussées de déglobulisation, doit-on conclure que ce n'est que lorsque l'anémie est intense, que la réaction médullaire apparaît ? Il n'en est rien, et constamment persistent d'autres stigmates hématologiques, que l'on s'accorde généralement à considérer comme liés intimement à la rénovation sanguine : la polychromatophilie et l'anisocytose.

La polychromatophilie est, comme nous l'avons montré avec MM. Widal et Abrami de règle au cours des ictères hémolytiques, elle apparaît toujours très marquée, que l'on examine des lames séchées, colorées à l'éosine-hématéine, ou au bleu de Unna, ou, mieux encore, que l'on regarde le sang, après coloration vitale. Avec le bleu polychrome, on voit au milieu des hématies normales, teintées en vert pâle, de nombrex globules à affinités tinctoriales pour les couleurs basiques, qui se colorent en vert foncé ou en bleu franc. La proportion de ces hématies peut atteindre 45 0/0, après les grandes périodes de déglobulisation. Mais, sans atteindre toujours cette intensité, la polychromatophilie reste évidente pendant toute l'évolution des ictères hémolytiques, elle frappe par son intensité, alors même que l'anémie n'est pas très intense et ne dépasse pas 3 et 4 millions.

L'anisocytose et même la *poïkilocytose* sont aussi très accentuées. Quand l'anémie est intense, on voit des hématies géantes voisiner avec des hématies naines, des globules déformés en raquette, en biscuit, prenant même des formes pseudo-parasitaires. Dans les cas moyens la poïkilocytose est moins forte mais l'anisocytose persiste très accentuée et l'on peut noter à côté des globules géants de 12 à 13 μ des globules nains de 4 à 5 μ.

Diamètres globulaires. — Non seulement les globules sont de tailles différentes, non seulement on en voit de grands à côté de petits, mais encore le diamètre globulaire moyen ne reste pas normal.

M. Chauffard, dès les premières observations d'ictères

hémolytiques congénitaux qu'il a publiées, a insisté sur ces modifications du diamètre globulaire ; chez trois malades, ictériques depuis l'enfance, il trouvait le diamètre globulaire moyen nettement diminué : 5 μ 89, 6 μ 41, 7 μ 44, au lieu de 7 μ 5, chiffre normal. M. Chauffard opposait la *diminution* des diamètres globulaires moyens, trouvés dans ces ictères si spéciaux, à l'*augmentation* du diamètre qui, pour MM. Vaquez et Ribierre, est de règle au cours des ictères habituels.

Cette microcythémie semble un caractère hématologique important, au cours des ictères hémolytiques congénitaux. Elle peut, parfois, être très accentuée, et chez une ictérique congénitale que nous avons observée avec M. Le Gendre, le diamètre globulaire moyen n'était que de 5 μ 85.

Mais cette microglobulie n'est pas un stigmate commun à tous les ictères hémolytiques. Au cours des ictères hémolytiques *acquis*, nous avons vu avec MM. Widal et Abrami que le diamètre globulaire moyen, loin d'être diminué, est en général *augmenté*. Il oscillait entre 7 μ 9 et 8 μ 2 chez deux malades du service de M. Widal ; il atteignait 8 μ 4 chez une ictérique observée avec M. Le Gendre. Cette augmentation de diamètre globulaire rappelle d'ailleurs bien moins la macroglobulie des ictères hépatiques que celle qui a été signalée au cours des anémies pernicieuses ; les malades que nous avons observés étaient en effet de grands anémiques, différant ainsi des ictères congénitaux à anémie moyenne. D'ailleurs, si la macroglobulie est de règle, au cours des ictères acquis, la microglobulie peut cependant s'y observer et M. Oettinger, chez une malade cependant très anémique (1.500.000), a trouvé un diamètre globulaire moyen abaissé à 6 μ 3.

Aux deux signes de rénovation sanguine que nous venons de décrire, la polychromatophilie et l'anisocytose, vient peut-être s'en ajouter un troisième : la présence d'hématies granuleuses signalées par M. Chauffard et qui

pour lui sont des globules néoformés mais malformés, lancés dans la circulation par la moelle osseuse en reviviscence. Ces trois symptômes de réaction médullaire : la polychromasie, l'anisocytose, les hématies granuleuses, sont naturellement très accentués, au moment où l'anémie est intense et où les myélocytes et les hématies nucléées se trouvent en abondance dans la circulation. Mais il est surtout important de constater leur présence et leur intensité, alors que, l'anémie étant moins accentuée, les éléments myéloïdes se montrent exceptionnels ou disparaissent. Ainsi pendant les périodes d'amélioration des ictères hémolytiques acquis, lorsque le chiffre des hématies atteint déjà 3 ou 4 millions, lorsque les hématies nucléées et les myélocytes n'apparaissent plus qu'à certains jours, l'anisocytose, la polychromatophilie restent toujours d'une grande intensité, le nombre des hématies granuleuses est considérable. Bien plus on peut voir persister ces stigmates alors même que l'anémie semble guérie, que le chiffre des globules rouges est remonté à la normale.

D'ailleurs, si déjà pendant la vie l'examen du sang nous montre l'intensité et la constance de cette réaction défensive des organes hématopoïétiques, les constatations nécropsiques que l'on a pu faire viennent confirmer cette opinion : dans toutes les autopsies d'ictères hémolytiques la moelle osseuse se montre en pleine reviviscence ; même au niveau des os longs elle a repris son aspect fœtal.

La persistance et l'intensité des signes de rénovation médullaire donnent à l'anémie des ictères hémolytiques un aspect tout particulier. L'hypoglobulie dont la persistance est si remarquable dans cette affection, l'anémie qui dure des années dans l'ictère hémolytique acquis, qui dure toute la vie dans l'ictère congénital, ne peut être attribuée à un défaut d'activité de la moelle osseuse ; celle-ci cherche continuellement à réparer la lésion sanguine et, loin qu'il s'agisse là d'anémies aplastiques, les signes

de rénovation sanguine se montrent particulièrement accentués.

Si malgré l'apparition incessante dans la circulation d'éléments néoformés, le taux globulaire reste toujours aussi bas, il faut donc admettre que continuellement des hématies sont détruites. Il est très probable, en effet, que le sang dans les ictères hémolytiques, doit être considéré comme particulièrement instable : constamment des globules fragiles y sont hémolysés ; pour réparer ses pertes la moelle osseuse en perpétuelle reviviscence lance dans la circulation des globules, encore jeunes et malformés, qui masquent plus ou moins le processus de déglobulisation.

Qu'à un moment donné cette rénovation médullaire soit assez intense pour *compenser* exactement le processus hémolytique, elle viendra masquer cliniquement l'anémie par déglobulisation : l'ictère persistera, peu accentué il est vrai, tandis que le nombre des hématies sera redevenu normal ; mais les signes de réaction médullaire se retrouveront encore, montrant que l'équilibre hématique reste instable, qu'une lutte continuelle de l'organisme est nécessaire pour compenser les pertes globulaires encore anormales (1).

C'est ce qu'on peut bien voir soit dans les ictères acquis lorsqu'ils s'améliorent, et nous aurons à revenir sur ces faits, soit plus schématiquement encore dans les ictères congénitaux au cours des améliorations fugaces qu'y peut produire un traitement ferrugineux intensif. Ainsi, chez un malade atteint d'ictère congénital observé, avec MM. Widal et Abrami, sous l'influence de la médication martiale le nombre de hématies avait atteint peu à peu 4.800.000, tandis que l'état général s'améliorait ; mais l'ictère, la splénomégalie persistaient très accentués ; les signes de

1. Widal, Abrami et Brulé. *Archives des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.

rénovation sanguine gardaient une grande intensité ; la destruction globulaire n'était pas arrêtée, mais seulement compensée et lorsqu'on cessa le traitement ferrugineux le nombre des hématies retomba rapidement à 2.800.000.

Cette rénovation sanguine continuelle permet non seulement de comprendre la diminution ou même la disparition de l'hypoglobulie malgré la persistance de la déglobulisation, mais encore d'interpréter les différentes évolutions que peut, selon les cas, présenter l'anémie des ictères hémolytiques.

Les caractères divers qu'offre celle-ci au cours des formes congénitales et au cours des formes acquises s'expliquent en grande partie par les conditions dissemblables dans lesquelles elle apparaît dans l'un et l'autre cas : Dans l'*ictère congénital*, l'anémie reste en général peu intense, elle ne subit pas les oscillations soudaines qu'on observe au cours des formes acquises ; il semble en effet que chez ces sujets, ictériques depuis l'enfance, l'organisme se soit *adapté*, selon l'expression de M. Chauffard, à cette incessante destruction globulaire ; il semble que si l'anémie reste minime, c'est, au moins en partie, parce qu'il s'établit un véritable balancement entre la destruction et la néoformation globulaire, parce que la lésion sanguine est *compensée*.

Il en est tout autrement au cours des ictères hémolytiques *acquis* : le processus hémolytique apparaît brusquement au cours de l'âge adulte ; c'est une véritable maladie aiguë qui surprend un organisme jusqu'alors normal ; aussi la réparation sanguine reste-t-elle longtemps imparfaite, les organes hématopoïétiques ne peuvent lutter efficacement contre les poussées incessantes de déglobulisation et cela malgré leur hyperactivité continuelle prouvée par la constance et l'intensité des signes de rénovation sanguine. Ce n'est que tardivement, après plusieurs mois ou plusieurs années d'ictère, que l'on voit l'équilibre hématique s'éta-

blir, le nombre des globules rouges redevenir sensiblement normal malgré la persistance d'un processus hémolytique qui semble d'ailleurs atténué à cette période.

Globules blancs

La *numération des globules blancs* montre que fréquemment l'ictère hémolytique s'accompagne de leucocytose ; celle-ci reste le plus souvent légère dans l'ictère congénital, mais nous l'avons vu au cours des ictères acquis atteindre une grande intensité : le chiffre des globules blancs oscillait autour de 40.000 et 50.000 chez V... et chez G... pendant les périodes les plus graves de la maladie, pour aller en diminuant quand l'état s'améliorait. Cette *leucocytose* semble variable et selon les malades et selon l'époque de la maladie : elle semble jusqu'à un certain point évoluer parallèlement à l'anémie, s'accentuer quand l'hypoglobulie devient considérable, rappelant ainsi la leucocytose si fréquente au cours des anémies pernicieuses.

L'*équilibre leucocytaire* se montre toujours sensiblement normal ; la proportion de polynucléaires oscillant autour de 70 0/0. Notons seulement l'existence fréquente d'une légère *éosinophilie* de 2 à 4 0/0. Les *hémotoblastes* nous ont toujours paru en nombre sensiblement normal.

La *coagulation du sang* et la transsudation du sérum étaient-elles aussi normales.

FRAGILITÉ GLOBULAIRE

C'est M. Chauffard qui le premier a décrit le stigmate sanguin primordial des ictères hémolytiques : la *fragilité globulaire*.

Tandis que, comme l'ont montré MM. Vaquez et Ribierre, la résistance des globules rouges à l'hémolyse est, en général, augmentée au cours des ictères. M Chauffard, en employant la même technique que ces auteurs, trouva chez un malade ictérique depuis l'enfance et légèrement anémique, la résistance globulaire très notablement diminuée.

Ayant eu l'occasion d'étudier ensuite, avec MM. Widal et Abrami, deux malades qui étaient devenues ictériques à l'âge adulte, mais qui présentaient des symptômes très analogues à ceux décrits par M. Chauffard dans l'ictère congénital, nous fûmes amenés à soupçonner chez ces sujets, un processus hémolytique : une anémie intense, la fragilité des hématies mises au contact de sérums humains, ou de substances hémolysantes, nous confirmaient dans cette hypothèse.

Cependant, la résistance du sang de ces malades aux solutions salines hypotoniques, se montrait toujours normale.

Nous avons alors cherché, si en établissant la résistance, non plus en agissant sur le sang total, mais sur les globules séparés de leur plasma, on ne parviendrait pas à mettre en évidence la fragilité des hématies. En effet, grâce à cette modification de technique, nous avons vu l'hémolyse débu-

ter chez ces malades, beaucoup plus tôt que normalement et nous avons pu vérifier que dans tout ictère hémolytique, la fragilité globulaire se montre beaucoup plus accentuée avec les hématies déplasmatisées qu'avec le sang total.

Technique

Nous avons, dans nos recherches sur la résistance globulaire poursuivies avec MM. Widal et Abrami (1) employé le procédé d'Hamburger, modifié par MM. Vacquez et Ribierre ; nous avons cherché à le simplifier encore, à le rendre plus rapide et plus clinique, tout en lui conservant sa précision.

C'est cette technique générale que nous allons d'abord exposer, en insistant sur les différentes causes d'erreur qu'il faut avoir soin d'éviter. Nous étudierons ensuite le procédé des hématies déplasmatisées. Nous verrons enfin quels résultats ces différentes techniques permettent d'obtenir au cours des ictères hémolytiques, quelle est la résistance globulaire dans cette affection.

La recherche de la résistance globulaire est basée sur la mise des globules rouges au contact des solutions salines, de moins en moins riches en NaCl, de plus en plus hypotoniques. Normalement, c'est lorsque la teneur de la solution n'est plus que de 0 gr. 44 de NaCl pour 100 gr. d'eau, que l'hémoglobine commence à diffuser des hématies, pour teinter en jaune la solution, les globules rouges étant rassemblés au fond du tube, par centrifugation.

Pratiquement, on prépare extemporanément toute une échelle de solutions de NaCl de titre de plus en plus faible, en ajoutant un nombre croissant de gouttes d'eau distillée, à une solution unique de NaCl contenant par exemple

0 gr. 50 de NaCl
100 gr. d'eau

1. Widal et Abrami. *Soc. médic. des hôpitaux*, 8 nov. 1907.

Cette solution de NaCl titrée à 5 0/00 était celle qu'employaient MM. Vaquez et Ribierre. Mais dans les ictères hémolytiques, très souvent l'hémolyse est déjà intense dans une solution d'un tel taux. Force nous sera donc, pour pouvoir noter le début de l'hémolyse, d'employer une solution plus riche en NaCl contenant par exemple 6 grammes, 7 grammes et même 9 grammes de NaCl pour 1000. Ces solutions seront préparées en dissolvant dans l'eau distillée une quantité très exactement pesée de NaCl, chimiquement pur, et aussi sec que possible. Nous le séchons par chauffage prolongé, dans une capsule et nous le conservons dans une étuve maintenue à 50 degrés. Ces solutions étaient ou bien préparées extemporanément, ou bien conservées dans des flacons bouchés à l'émeri ; nous vérifiions toujours leur titre, par la méthode de dosage à l'azotate d'argent, méthode très rapide, puisque chaque dosage n'exige pas plus de 5 minutes. Le titre de la solution ne variait de plus de 1 à 2 centigrammes, la méthode n'ayant pas une précision telle qu'une approximation plus grande soit nécessaire.

Les solutions salines étaient réparties dans une série de petits tubes de verre de 6 centimètres de long, et 1 cm. 3 environ de diamètre, placés dans un ou plusieurs porte-tubes à douze places. La stérilisation de cette verrerie nous a semblé inutile, la recherche d'une résistance globulaire ne demandant pas plus d'une demi-heure. Pour répartir dans ces tubes l'eau distillée et la solution saline, nous employions des pipettes que nous préparions en effilant au chalumeau un tube de verre et en soufflant en boule sa partie moyenne. Nous obtenions ainsi des pipettes de grande contenance et nous pouvions, sans les recharger, répartir les solutions dans tous les tubes. En ayant soin de couper bien carrément le bout de la pipette, en ayant soin aussi de la maintenir toujours sensiblement dans la même inclinaison, on obtient des gouttes d'égale grosseur et des résultats toujours concordants.

On peut, pour répartir l'eau distillée, puis la solution de NaCl, se servir de deux pipettes jumelles, obtenues après étirement du tube de verre, ou plus simplement employer toujours la même pipette, soigneusement rincée.

Pour préparer, dans toute la série de tubes, les solutions de NaCl de titre progressivement décroissant, nous n'aurons qu'à compter dans chaque tube un nombre progressivement croissant de gouttes d'eau distillée, un nombre progressivement décroissant de gouttes de la solution de NaCl. La quantité totale de liquide, contenue dans chaque tube restant ainsi la même, la teneur en NaCl y sera de plus en plus faible. Ainsi, si nous partons d'une solution contenant 0,50 0/0 de NaCl, nous laisserons tomber dans le premier tube 2 gouttes d'eau distillée, puis 48 gouttes de la solution chlorurée; ce tube contiendra donc une solution de NaCl titrée à 0,48 0/0.

Dans le deuxième tube nous mettrons 4 gouttes d'eau, 46 gouttes de la solution saline.

Dans le troisième tube 6 gouttes d'eau et 44 gouttes de NaCl. Si l'hémolyse débute dans ce tube, nous dirons que les globules hémolysent à 0,44 0/0.

En résumé : supposant la série de tubes numérotés de 1 à 12, en allant de gauche à droite, nous mettrons avec la pipette chargée d'eau distillée :

2	gouttes	dans le tube	1
4	—	—	2
6	—	—	3

et ainsi de suite en augmentant de 2 gouttes par tube.

Puis la pipette étant soigneusement rincée et remplie de la solution de NaCl à 5 0/0, nous laisserons tomber :

48	gouttes	dans le tube	1
46	—	—	2
44	—	—	3

et ainsi de suite en diminuant de 2 gouttes par tube.

Il est très important, en pratique, de répartir d'abord dans les tubes l'eau distillée, et ensuite seulement le NaCl. Si l'on adopte l'ordre inverse, l'eau distillée, moins dense, ne se mélange pas intimement à la solution chlorurée et c'est là une cause d'erreur importante.

Si la résistance globulaire est diminuée, et si l'hémolyse en apparaissant déjà dans la solution chlorurée à 5 0/00 nous oblige à employer une solution à 7 0/00, il faudra naturellement compter dans le premier tube : 68 gouttes de cette solution, 66 dans la seconde, etc.. le nombre de gouttes d'eau aura toujours la même progression.

2 gouttes dans le tube 1
4 — — 2 etc.

Si nous employons une solution à 9 0/00, il nous faudra compter dans le tube 1

88 gouttes de NaCl, 2 gouttes d'eau.

Lorsque la résistance globulaire d'un sang est déjà connue par des expériences antérieures, on a avantage à employer une solution salée qui, en permettant de juger nettement le début de l'hémolyse, s'en rapproche le plus possible ; en effet, si nous employons une solution à 8 0/00, tandis qu'une solution à 7 0/00 serait suffisante (l'hémolyse débutant par exemple à 0,62), nous serons obligés de compter dans chaque tube un total de 80 au lieu de 70 gouttes.

D'ailleurs, pour rendre plus rapide la préparation des tubes, quand on se sert de solutions riches de NaCl on peut se contenter de compter dans chaque tube la moitié du nombre des gouttes, les proportions des deux liquides restant les mêmes.

Les solutions salines étant ainsi préparées il reste à y répartir le sang à examiner.

MM. Vaquez et Ribierre se servaient, à cet effet, d'un mélange genre Potain, dans lequel ils aspiraient jusqu'à

un trait gravé une petite quantité de sang qu'ils diluaient en aspirant jusqu'au trait supérieur la solution saline ; la quantité de sang était ainsi rigoureusement la même dans chaque tube.

Nous nous contentons d'aspirer le sang dans une pipette préparée extemporanément par effilement d'un tube de verre et de laisser tomber une goutte dans chacun des tubes. Nous nous sommes assurés que les résultats ainsi obtenus étaient les mêmes que par la technique de MM. Vaquez et Ribierre ; cette méthode permet d'être beaucoup plus rapide et de juger plus facilement le début de l'hémolyse, la quantité de sang répartie dans chaque tube étant plus forte.

Le sang à examiner peut être obtenu soit par piqûre profonde du doigt, soit plus facilement en ponctionnant la veine au coude ; l'aiguille étant munie d'un petit tube en caoutchouc on peut aisément aspirer le sang dans la pipette à la sortie de ce tube ; on peut même recueillir le sang dans un petit tube à essai bien séché et l'y aspirer immédiatement avant qu'il ait eu le temps de se coaguler.

Les petits tubes contenant les solutions salines ayant été avec leur porte-tube apportés auprès du lit du malade, le sang aspiré dans la pipette y est rapidement réparti ; une goutte de sang étant tombée dans chaque tube, on les agite immédiatement avec force. Il ne reste plus qu'à centrifuger pour pouvoir juger de la diffusion de l'hémoglobine.

D'ailleurs le temps qui s'écoule avant la centrifugation ne semble pas avoir d'importance, l'hémolyse étant presque immédiate on peut centrifuger rapidement, et, d'autre part, un contact prolongé des globules et de la solution saline ne modifie pas les résultats de l'expérience. Les tubes numérotés sont placés dans un centrifugeur à couronnes pour résistance globulaire, ou bien dans les grands tubes de centrifugeurs ordinaires ; une centrifugation de 1 à 2 minutes suffit à rassembler tous les globules rouges au fond.

Chez les sujets normaux on voit apparaître une légère teinte jaune dans les tubes qui contiennent entre 48 et 42 gouttes de la solution de NaCl : si cette teinte jaune apparaît par exemple dans le tube contenant 46 gouttes nous dirons que l'hémolyse initiale ou minima apparaît pour 0,48 0/0 de NaCl et nous noterons H1 = 0, 48.

Rapidement la teinte passe du jaune au rose et, par exemple, nous noterons l'apparition de l'hémolyse intense (H2) à 0,42.

Dans les tubes suivants le liquide surnageant devient rouge cerise ; le culot de globules rouges va en diminuant, puis finit par disparaître : c'est l'hémolyse totale (H3)

Cette notation de l'hémolyse totale nous a toujours semblé difficile à effectuer avec précision : il persiste toujours au fond du tube et alors même que toute l'hémoglobine a diffusé un culot formé de stromas globulaires qui peut, si l'on n'en fait abstraction, faire reculer fort loin le chiffre de l'hémolyse totale. Comme, par ailleurs, cette hémolyse totale dans l'ictère semble évoluer parallèlement à l'hémolyse intense ; nous en avons, de parti pris, négligé la notation dans la plupart de nos recherches.

Procédé des hématies déplasmatisées. Technique

Nous venons d'étudier la technique de la résistance globulaire et nous avons vu qu'elle consistait essentiellement à mettre le sang au contact de solutions salines plus ou moins concentrées ; mais ce que l'on étudie avec le procédé, c'est le sang dans sa totalité, *les globules rouges accompagnés de leur plasma*.

Nous nous sommes demandés avec MM. Widal et Abrami (1) si le plasma des malades que nous étudiions, des ictères hémolytiques, ne pourrait pas contenir des substances antihémolysantes, masquant la fragilité des globules, et nous avons été amenés à étudier la résistance

1. Widal, Abrami et Brulé. *Presse médicale*, 19 octobre 1907.

globulaire des globules sortis de leur milieu vital, des *hématies séparées du plasma.*

C'est là d'ailleurs une recherche aussi facile que celle de la résistance globulaire du sang total, et on peut adopter une technique rapide,

Nous exposerons d'abord la technique que nous avons définitivement adoptée et nous verrons ensuite comment une série d'expériences nous permet de la justifier.

Le sang du malade à examiner est obtenu soit par piqûre du doigt, soit plus facilement par ponction de la veine, au pli du coude. Nous employons à cet effet de grosses aiguilles de 2 millimètres environ de diamètre, grâce auxquelles on peut recueillir de fortes quantités de sang, sans que la coagulation vienne obstruer l'aiguille. Si les veines sont petites et difficiles à découvrir il est plus facile d'employer une aiguille plus fine et d'aspirer le sang dans une seringue en verre, contenant déjà un peu de liquide anticoagulant.

La quantité de sang nécessaire pour cette recherche est d'ailleurs minime : 10 centimètres cubes suffisent amplement.

Le sang est recueilli dans une solution anticoagulante et celle que nous employons généralement est ainsi composée :

Oxalate de potasse.....	0 gr. 28	$\Delta = -0{,}62$
NaCl.....	0 gr. 80	
H20.....	100 gr.	

Il importe en effet, que cette solution soit rigoureusement isotonique au sérum normal, certains des malades étudiés ayant des globules sensibles à la moindre hypotonie.

Une faible quantité de cette solution suffit à empêcher la coagulation et on pourra en mettre dans le tube, environ la cinquième partie de la quantité de sang que l'on veut recueillir.

Les globules sont alors séparés du plasma par une cen-

trifugation prolongée ; ils se rassemblent au fond du tube en un culot plus ou moins volumineux, et c'est là que nous allons les aspirer sans qu'il soit même besoin de décanter le plasma surnageant : On plonge rapidement jusqu'au fond du tube une pipette effilée : si l'on a soin d'en obturer bien exactement l'orifice supérieur avec la pulpe de l'index, la couche de plasma est traversée sans que le liquide monte dans la pipette, et ce n'est que lorsqu'on est arrivé au fond du tube, en plein culot globulaire que l'on commencera à aspirer. On peut ainsi charger les pipettes d'hématies presque complètement séparées du plasma, et il suffit de laisser tomber une goutte de ces hématies dans chacun des petits tubes où les solutions salines ont été préparées.

Cette modification de technique, la recherche de la résistance globulaire non plus avec le sang total, mais avec les hématies isolées, nous a permis de mettre plus facilement en évidence la fragilité globulaire dans les ictères hémolytiques ; il semble que les hématies séparées de leur plasma soient plus sensibles à l'action des solutions hypotoniques et hémolysent plus rapidement.

Nous avons essayé de pénétrer plus intimement ce phénomène et de rechercher comment la déplasmatisation peut augmenter la fragilité des globules.

Mode d'action de la déplasmatisation

Il nous fallait d'abord nous demander si des globules rouges, quels qu'ils soient, n'étaient pas fragilisés par le contact d'une solution anticoagulante telle que l'oxalate de potasse, si en un mot la diminution de résistance des globules, après déplasmatisation, était bien un phénomène propre aux processus hémolytiques.

Nous avons, avec MM. Widal et Abrami, recherché la résistance globulaire, de nombreux sujets non ictériques, soit d'individus sains, soit de malades divers (tuberculeux, emphysémateux, cardiaques, brightiques, etc.)

et nous avons toujours vu l'hémolyse apparaître au même taux, que nous employions le sang total ou les hématies déplasmatisées. Ainsi, si l'hémolyse initiale apparaissait à 0,46 avec le sang total, elle apparaissait aussi à 0,46 avec les globules déplasmatisés ; l'apparition de la teinte rose H2 se faisait aussi dans des solutions d'égales teneurs, 0,42 par exemple.

Dans tous les cas où l'ictère n'a pas comme cause un processus hémolytique, il en est de même que chez les sujets normaux la déplasmatisation ne peut faire apparaître une fragilité globulaire Que la résistance, dans ces ictères hépatiques, soit normale ou augmentée, la courbe d'hémolyse reste toujours la même, soit avec le sang total, soit avec les hématies déplasmatisées.

La fragilité globulaire, après déplasmatisation, est donc bien propre aux ictères hémolytiques, mais quelle est la *cause* de ce phénomène ?

On peut se demander, tout d'abord, si la déplasmatisation ne permet pas tout simplement de *juger plus exactement le début de l'hémolyse* et d'apprécier dans les tubes centrifugés une teinte jaune très claire. En effet, lorsqu'on effectue, chez un ictérique, la recherche de la résistance globulaire avec le sang total, tous les tubes sont également teintés en jaune, indépendamment de l'hémolyse, par le sérum ictérique qui accompagne les globules. Cette teinte jaune ne peut que devenir plus foncée lorsque l'hémolyse débute.

Au contraire, si on emploie les hématies déplasmatisées et surtout si on a eu soin de les débarrasser de toute trace de sérum, en les lavant deux ou trois fois à l'eau, cette teinte jaune, liée au sérum ictérique, n'intervient plus et l'on peut plus facilement juger du début de l'hémolyse.

En réalité, la coloration ictérique des sérums, si foncée soit-elle, ne gêne nullement pour la notation précise du début de l'hémolyse. Dans les ictères *hépatiques*, même

très accentuées, l'hémolyse se note toujours dans le même tube avec le sang total ou les hématies déplasmatisées. Il est vrai que chez ces malades, l'hémolyse se complète beaucoup plus rapidement que dans les ictères hémolytiques. En deux ou trois tubes, on passe de l'absence complète d'hémolyse à l'hémolyse intense, tandis que dans les ictères hémolytiques, l'hémolyse est beaucoup plus progressive et les teintes plus délicates.

Mais, même dans ces derniers cas, la coloration jaune due aux pigments n'apporte pas de cause d'erreur dans la notation précise du début de l'hémolyse. Il suffit pour s'en assurer, après avoir effectué la recherche de la résistance globulaire d'une ictérique hémolytique avec les hématies déplasmatisées, d'ajouter dans chacun des tubes, où les teintes d'hémolyse sont *déjà apparues*, une ou deux gouttes de sérum ictérique : la coloration jaune, ainsi surajoutée, n'empêche nullement de noter la teinte jaune plus foncée de l'hémolyse dans le même tube qu'auparavant.

Le *liquide anticoagulant* dans lequel nous recevons le sang pour séparer le plasma, ne peut-il pas traumatiser les globules rouges, les *fragiliser* artificiellement ?

L'oxalate de potasse que nous avons employé au début de nos recherches, modifie en effet profondément la composition sanguine ; il précipite les sels de chaux du plasma et précisément MM. Vincent et Dopter (1) ont démontré l'action antihémolytique du chlorure de calcium.

Nous avons donc vérifié, si en employant d'autres liquides, qui par des réactions variées arrivent au même but : empêcher la coagulation du sang, nous obtenions les mêmes résultats.

Nous avons séparé les globules de leur plasma par les principaux procédés connus, en ayant soin de ramener rigoureusement à l'isotonie du sérum les anticoagulants employés.

1. Vincent et Dopter. *Soc. de Biol.*, 25 février 1906.

Nous nous sommes servis des solutions suivantes :

1°	Citrate de soude	0,30	
	NaCl	0,82	
	H^2O	100	
2°	Fluorure de sodium	0,32	
	NaCl	0,28	
	H^2O	100	
3°	Oxalate de potasse	0,28	$\Delta = -0,61$
	NaCl	0,80	
	H^2O	100	

4° Nous avons reçu une petite quantité de sang dans une grande quantité d'une solution de NaCl à 9 p. 0/00.

5° Enfin nous nous sommes servis de l'extrait de tête de sangsue. Une partie de l'extrait obtenu par broyage des têtes dans le sable, puis filtration, était mélangée à 100 parties de NaCl à 9 p. 0/00.

Or, le sang d'un quelconque de nos malades étant recueilli par ponction de la veine, dans une série de gros tubes contenant ces différentes solutions anticoagulantes, nous voyons, en centrifugeant et en recherchant la résistance globulaire de chacun des culots hématiques ainsi obtenus, l'hémolyse débuter toujours dans le même tube.

En employant des procédés beaucoup plus délicats pour noter l'apparition de d'hémolyse, M. Iscovesco (1) a remarqué que la fragilité des globules rouges variait selon la façon dont on les avait isolés du sérum, et que les globules défibrinés étaient plus résistants que les globules oxalatés ; ces différences ne peuvent être mises en évidence que par des procédés très délicats et *pratiquement* on peut considérer comme indifférent le procédé d'isolement des hématies.

Peu importe, par conséquent, la nature de la substance anticoagulante employée ; cependant de nombreuses expériences effectuées avec ces solutions différentes, découlent

1. Iscovesco et Salignot. *Soc. de Biologie*, 28 décembre 1907.

deux constatations importantes pour la pratique de la déplasmatisation.

C'est d'abord l'importance extrême de l'*isotonie absolue* des solutions anticoagulantes employées.

Par exemple, le sang d'un de nos malades, C... père, est reçu dans 2 solutions d'oxalate de potasse à 3 0/00. L'une rigoureusement isotonique a un point cryoscopique égal à 0°60 ; la deuxième est légèrement hypertonique $\Delta = 0°84$. En recherchant immédiatement après la saignée, puis au bout de six heures, la résistance des hématies reçues dans l'un ou l'autre tube nous voyons que, tandis que la résistance des globules est restée la même dans le premier tube (H1 = 0,70 H2 = 0,48) la fragilité globulaire s'est accrue sensiblement dans le tube hypertonique ; l'hémolyse initiale qui apparaissait d'abord à 0,70 se montre déjà maintenant à 0,78 : l'hémolyse intense passe de 0,48 à 0,66.

La fragilisation des hématies par les *solutions très hypertoniques* est un phénomène bien connu, mais il nous a semblé intéressant de signaler la sensibilité extrême des globules rouges à des différences d'isotonie même minimes.

Un autre facteur intervient aussi pour augmenter la fragilité globulaire, c'est le *temps de contact* des hématies avec la solution anticoagulante.

Ainsi le sang de G... étant reçu dans une solution d'oxalate à 3 0/00, rigoureusement isotonique, l'hémolyse qui, au moment de la prise apparaissait à 0,48, se produisait déjà à 0,54 après cinq heures ; les hématies de C... fille, qui hémolysaient à 0,70 après une demi-heure, hémolysaient déjà à 0,88 après dix heures. Mais cette fragilisation par la solution anticoagulante ne se produit que lentement ; surtout si l'on a soin de conserver le sang à la glacière, elle n'apparaît jamais avant deux ou trois heures et parfois même est beaucoup plus tardive.

Il n'en est pas moins important, en pratique, pour ne pas

faire d'erreur dans la mesure de la résistance des hématies isolées, d'avoir soin de les recevoir dans des solutions dont l'isotonie a été vérifiée par cryoscopie et de les laisser le moins longtemps possible au contact du liquide anticoagulant.

Nous avons vu que quel que soit le corps anticoagulant employé, la diminution de résistance des hématies ainsi isolées restait toujours la même ; il serait étrange, s'il s'agissait de fragilisation artificielle de globules par le corps chimique anticoagulant, que celle-ci reste exactement semblable avec des agents aussi différents que l'extrait de sangsues et une simple solution de NaCl à 9 0/00.

Nous avons cherché cependant à supprimer complètement les agents chimiques et à isoler le globule rouge sans l'extraire de son milieu vital.

Nous nous sommes adressé à cet effet à la méthode des *tubes paraffinés*. On sait que si l'on enduit soigneusement de paraffine les parois d'un vase de façon à en supprimer toutes les aspérités, on peut recevoir dans ce vase du sang, sans qu'il se coagule. Le sang obtenu par piqûre de la veine était donc recueilli dans des tubes paraffinés et immédiatement centrifugé ; après décantage du plasma surnageant, nous recherchions la résistance du culot hématique : par cette méthode encore, nous avons pu mettre en évidence une diminution de résistance parfois considérable des hématies isolées.

De tous ces faits il résulte que la *simple soustraction des globules à leur milieu vital*, au plasma, suffit dans les ictères hémolytiques à diminuer très sensiblement leur résistance ; il semble que le plasma ait une véritable action préservatrice et suffise parfois à masquer complètement la fragilité des hématies.

Nous avons cherché à mettre en évidence cette propriété antihémolysante du plasma, dans les ictères hémolytiques, par une autre série d'expériences, poursuivies comme

toutes les précédentes en collaboration avec MM. Widal et Abrami.

Si les globules sont bien fragilisés, simplement par soustraction du plasma, il doit suffire de les *remettre en contact* avec celui-ci pour les voir recouvrer leur résistance primitive.

C'est ce que l'expérimentation est venue nous montrer, avec une rigueur toute mathématique, et chez tous nos sujets.

Prenons comme exemple les expériences effectuées avec le sang de C..., fille, chez laquelle les différences de résistance accusées par la déplasmatisation sont intenses :

La résistance du sang total est :

H1 = 0,64
H2 = 0,44

Après centrifugation en tube paraffiné et décantation du plasma la résistance tombe à :

H1 = 0,76
H2 = 0,44

Les globules ainsi fragilisés sont mis au contact du sérum même de la malade, nous mélangeons parties égales de sérum et d'hématies et dans chacun des petits tubes où sont préparées les solutions salines, nous laissons tomber une goutte de ce *sang total* artificiellement reconstitué.

L'hémolyse initiale n'apparaît plus qu'à 0,66 ; l'hémolyse rose à 0,42 ; ce sont les chiffres trouvés déjà avec le sang total.

Pour confirmer ce résultat nous centrifugeons le mélange : sérum et globules, qui vient de nous servir, et nous cherchons la résistance des globules de nouveau isolés :

L'hémolyse initiale reparaît à..... 0,76
L'hémolyse rose — 0.44

ce sont les chiffres précédemment obtenus.

La même expérience peut être effectuée de façon un peu différente :

En préparant les solutions salines qui serviront à mesurer la résistance il suffit de remplacer 2 gouttes de la solution de NaCl à 7 0/00 par 2 gouttes du sérum du malade.

Ainsi dans un tube au lieu de mettre

68 gouttes de NaCl à 7 0/00
2 — d'eau

on mettra :

66 — de NaCl
2 — d'eau
2 — de sérum

En laissant tomber dans chaque tube une goutte d hématies déplasmatisées on remet donc celles-ci au contact de leur propre sérum et leur résistance doit rester la même que celle du sang total.

C'est, en effet, ce que l'on observe.

Ainsi avec V... : Résistance du sang total H1 = 0,50, H2 = 0,40.

Résistance des globules rouges reçus dans l'oxalate et isolés du plasma : H1 = 0,58, H2 = 0,50.

Résistance effectuée en ajoutant dans chaque petit tube une goutte d'hématies déplasmatisées et 2 gouttes de sérum : H1 = 0,48, H2 = 0,46.

La quantité de sérum ajoutée doit être assez forte ; en effet, si l'on n'ajoute qu'une goutte par tube au lieu de deux on a H1 = 0,52, H2 = 0,46.

On peut même chercher à préciser à peu près exactement la *quantité de sérum* qu'il est nécessaire de laisser au contact des globules pour qu'ils ne se fragilisent pas.

Ainsi pour V... , dont le sang total contient une partie de globules pour deux parties de sérum, si nous effectuons artificiellement un mélange contenant seulement pour 4 parties de globules rouges, une partie de sérum, c'est-à-

dire une quantité 8 fois moindre que dans le sang circulant, la fragilisation des globules persiste et l'hémolyse apparaît à 0,58.

Une quantité minime de plasma et de sérum restant au contact des globules est donc insuffisante pour masquer la diminution de résistance que cause la déplasmatisation. Et ceci explique ce fait que nous avons reconnu pratiquement l'*inutilité de laver les globules* pour mettre en évidence leur fragilité.

Au début de nos recherches, en effet, nous cherchions à obtenir des globules complètement séparés du plasma ; le sang recueilli dans le liquide anticoagulant ayant été centrifugé le plasma surnageant était décanté, et le culot globulaire lavé au NaCl à 9 0/00. Après une nouvelle centrifugation, cette première eau de lavage était remplacée par une autre. Nous effectuions 2 ou 3 lavages, mais la résistance des globules ne s'abaissait pas plus qu'après une simple centrifugation qui nous permettait de décanter la plus grande partie du plasma.

Les *propriétés antihémolytiques* du sérum des ictères par fragilité globulaire, étant mises hors de doute par ces expériences, il fallait se demander s'il s'agissait bien d'une propriété *spécifique* du sérum de ces malades. Il était possible que l'organisme tende à lutter par la création d'antihémolysines contre la fragilité globulaire qui semble la base de cette maladie et que le globule rouge ne paraisse hyporésistant que lorsqu'il était séparé de son propre sérum.

Mais plusieurs expériences viennent nous prouver qu'il ne s'agit pas d'un pouvoir propre au sérum de ces malades, et qu'il est *impossible de parler d'antihémolysines spécifiques*.

Nous pouvons, en effet, en répétant les expériences précédentes, ramener à la normale la résistance des globules déplasmatisées sans les mettre au contact de leur *propre* sérum.

Tout d'abord, un *chauffage*, même prolongé à 56 degrés, ne suffit pas à faire perdre au sérum du malade ses propriétés rénovatrices.

Bien plus, le sérum pour empêcher l'hémolyse n'a *pas besoin de provenir du malade*, ni même d'un autre ictère hémolytique. Nous avons pu rendre à nouveau normale, la résistance d'hématies fragilisées par déplasmatisation, en les mettant au contact d'un *sérum quelconque* — sérum d'ictère non hémolytique — (ictère catarrhal) sérum de sujets sains. Que ces sérums aient été chauffés ou non (1).

Les *sérums d'animaux*, même, jouissent de semblables propriétés antihémolytiques : sérum de lapin, sérum de cheval.

Le contact d'un sérum chauffé et même d'un sérum hétérogène, étant suffisant pour empêcher l'apparition de la fragilité après déplasmatisation, on devait penser que ces sérums, mis en présence des globules rouges, n'intervenaient que de façon *toute physique* dans les phénomènes d'hémolyse, et qu'il existait dans *tout sérum* une substance antihémolytique nullement spécifique, dont nous avons cherché à préciser la nature.

Nous avons, à cet effet, dans de nombreuses expériences, cherché à augmenter de nouveau la résistance d'hématies, fragilisées par la déplasmatisation, en ajoutant aux solutions salines, de petites quantités de différentes substances, dont la présence normale dans le sérum est bien établie.

Nous avons expérimenté ainsi l'action antihémolytique des *albumines* et des *savons* en solutions très diluées : ces deux corps nous ont paru reculer plus ou moins le début de l'hémolyse, mais sans qu'aucun agisse de façon assez constante pour que l'on puisse tirer des conclusions précises de ces recherches. La *cholestérine* nous a paru, dans de semblables expériences, être dépourvue de toute action antihémolytique.

1. Ces expériences ont été reprises et vérifiées par M. CHAUFFARD, puis par M. Karl RITTER v. STEJSKAL.

Résumé. — De ces différentes expériences, il semble donc résulter que la diminution sensible et constante de la résistance globulaire, que l'on observe au cours des états hémolytiques, lorsque l'on opère non plus avec le sang total, mais avec les hématies isolées, n'est pas un phénomène artificiel et n'est pas dû à une fragilisation des globules pendant les différentes manipulations qu'ils subissent. En réduisant celles-ci à leur minimum, en évitant l'emploi de corps chimiques anticoagulants et en recourant à la simple centrifugation en tubes paraffinés, on obtient exactement la même fragilisation.

La simple soustraction des hématies à leur milieu vital, le plasma, suffit donc à diminuer leur résistance aux solutions salines. Il est même inutile, pour mettre en évidence cette fragilisation, de soustraire rigoureusement tout le plasma, et, en pratique, il n'est pas nécessaire de laver les hématies mises en expérience.

Cette hyporésistance des hématies isolées n'est pas due à la présence dans le sérum des malades d'une antihémolysine spécifique. Le sérum garde ses propriétés antihémolysantes après chauffage ; bien plus, les sérums d'autres sujets, des sérums d'animaux retardent le début de l'hémolyse de même façon que le sérum de la malade,

Il semble donc, qu'en déplasmatisant les hématies, on ne les ait fragilisées qu'en les soustrayant d'un milieu de composition physique particulière (3).

Fragilité globulaire dans les ictères hémolytiques

Nous avons exposé la technique que nous employons pour effectuer la recherche de la résistance globulaire ; nous avons étudié le procédé des hématies déplasmatisées et nous avons cherché à en préciser la valeur.

1. Widal, Abrami et Brulé. *Presse médicale*, 9 octobre 1907.

Il nous reste, maintenant, à passer en revue les résultats obtenus avec ces procédés et à étudier au cours des ictères hémolytiques, ce stigmate important qu'est la *fragilité globulaire*.

Nous avons vu que M. Chauffard (1), le premier, avait signalé l'hyporésistance des hématies chez un malade atteint d'ictère congénital ; chez ce malade l'hémolyse débutait à 0,62 pour devenir intense à 0,52.

M. Chauffard insistait sur les caractères tout particuliers de cette courbe d'hémolyse. Chez un sujet normal l'hémolyse débute par exemple à 0,42 avec une légère teinte jaune ; mais très rapidement, en un ou deux tubes, à 0,40 par exemple, l'hémolyse devient intense et la teinte devient rose, puis rouge foncé, et enfin à 0,36 par exemple, l'hémolyse est totale. L'intervalle compris entre l'hémolyse initiale et l'hémolyse totale n'est que de quatre ou cinq tubes.

M. Chauffard montrait que, au contraire, chez son malade, l'hémolyse apparaissait à 0,62 ; les teintes jaunes ne s'accentuaient que très lentement, ce n'était qu'à 0,52 que l'hémolyse devenait intense et que le liquide se teintait en rose. Enfin l'hémolyse n'était totale qu'à 0,36, c'est-à-dire que la courbe de l'hémolyse, était *très allongée* et que 14 tubes séparaient l'hémolyse initiale de l'hémolyse totale. M. Chauffard rattache cette accentuation si lente de l'hémolyse, à l'anisocytose intense que l'on trouve dans le sang de ces malades. Parmi les globules nains ou géants, il s'en trouverait de plus fragiles qui, en se détruisant les premiers et en petites quantités, donneraient la teinte jaune du début de l'hémolyse.

Cet *allongement de la courbe de l'hémolyse* est un des caractères les plus frappants et les plus constants des ictères hémolytiques. Il peut devenir considérable lorsque

1. CHAUFFARD. *Semaine médicale*, 16 janvier 1907.

au lieu du sang total, on emploie les hématies déplasmatisées ; ainsi, dans un cas d'ictère congénital, nous avons vu l'hémolyse initiale apparaître à 0,82, l'hémolyse rose à 0,66 et l'hémolyse totale seulement à 0,44, c'est-à-dire un intervalle de 19 tubes entre le début et la fin de l'hémolyse.

La coloration des tubes à résistance ne change que très progressivement et peut rendre la notation difficile. Tandis que chez les sujets non hémolytiques, la teinte jaune de l'hémolyse initiale apparaît brusquement dans un tube qui tranche sur le tube précédent absolument limpide, il n'en est plus de même ici et il faut *comparer* très soigneusement les différents tubes entre eux pour pouvoir surprendre déjà dans un tube, qui, au premier abord paraissait limpide, une très légère teinte jaune, indice du début de l'hémolyse.

La fragilité des globules mis en présence des solutions hypotoniques est toujours considérable dans les observations d'ictère hémolytique *congénital* jusqu'ici publiées. En étudiant la résistance du sang total on voit l'hémolyse débuter beaucoup plus vite que normalement à 0,62 dans la première observation de M. Chauffard, parfois même beaucoup plus tôt, 0,74 dans une autre observation de M. Chauffard, 0,76 dans celle de M. Abrami.

Si l'on emploie le procédé des hématies déplasmatisées la fragilité des globules devient encore bien plus sensible : ainsi chez un de nos malades l'hémolyse qui débutait à 0,68 avec le sang total, débutait déjà à 0,82 avec les hématies isolées.

Dans les ictères hémolytiques *acquis* la fragilité globulaire se présente dans la majorité des cas sous un aspect tout différent. Elle n'est plus comme chez les congénitaux, intense et facile à observer en étudiant le sang total : il nous a fallu, pour pouvoir la mettre en évidence, employer un procédé de recherche plus sensible : le procédé des hématies diplasmatisées.

Dans les deux premiers cas d'ictères hémolytiques

acquis, que nous avons décrits avec MM. Widal et Abrami (1), la résistance globulaire du sang total se montrait invariablement normale : recherchée à plusieurs reprises chez l'une et l'autre malade elle était celle des sujets sains : l'hémolyse débutait à 0,46, devenait intense à 0,42, était totale à 0,38.

Divers arguments cliniques et hématiques nous faisant cependant soupçonner l'origine hémolytique de ces ictères, nous avons pensé, que peut-être, le sérum de ces malades contenait une substance antihémolytique et nous avons recherché la résistance des globules isolés du plasma.

Grâce à cette modification de technique, la fragilité des hématies devenait évidente : chez les deux malades l'hémolyse débutait à 0,58, devenait intense à 0,44, totale à 0,38 ; c'est-à-dire que tandis que l'hémolyse intense et l'hémolyse totale restaient sensiblement les mêmes qu'avec le sang total, l'hémolyse initiale apparaissait beaucoup plus tôt.

Des chiffres à peu près semblables ont été retrouvés dans les cas d'ictères hémolytiques acquis, publiés depuis lors, qu'ils soient en apparence primitifs, ou que, au contraire, ils apparaissent au cours du paludisme ou de la syphilis. Chez tous ces malades la résistance globulaire semble normale avec le sang total, elle apparaît au contraire abaissée avec les hématies déplasmatisées, mais la fragilité globulaire reste toujours relativement minime si on la compare à celle des ictères congénitaux : il est rare de voir l'hémolyse débuter dans une solution contenant plus de 0,60 0/0 de chlorure de sodium ; bien souvent même et surtout pendant les périodes d'amélioration de la maladie, l'écart est encore moindre entre les chiffres obtenus, quand on emploie le sang total, comparativement aux hématies isolées : ainsi, chez nos deux premières malades, après quelques mois de repos, la résistance globulaire,

1. Widal, Abrami et Brulé. *Presse médicale*, 19 octobre 1907.

légèrement abaissée avec le sang total ($H^1 = 0,52$; $H^2 = 0,46$), ne l'était guère plus avec les hématies déplasmatisées ($H^1 = 0,54$; $H^2 = 0,50$). Nous aurons à revenir antérieurement sur ces faits en étudiant l'évolution de la maladie.

Il semble donc de règle, au cours des ictères hémolytiques, de ne trouver qu'une légère diminution de la résistance globulaire : dans ces cas, le procédé des hématies déplasmatisées prend toute son importance, puisque seul il permet d'affirmer la fragilité globulaire.

Nous pourrions ainsi opposer la faible fragilité des ictères acquis, à la fragilité beaucoup plus intense des ictères congénitaux si un certain nombre de ces caractères intermédiaires n'avaient été publiés.

M. Chauffard a vu, au cours d'un ictère acquis, l'hémolyse débuter déjà à 0,56 avec le sang total ; la malade de M. Oettinger avait une résistance globulaire encore plus diminuée : l'hémolyse commençait à 0,70 avec le sang total, à 0,78 avec les hématies déplasmatisées ; ce sont des chiffres de tous points analogues à ceux que l'on observe au cours des ictères congénitaux.

Rapports de la fragilité globulaire et de l'anémie

De l'étude de la résistance globulaire au cours des ictères hémolytiques découle un fait important : c'est l'absence absolue de parallélisme entre les deux principaux stigmates sanguins de cette affection : la fragilité globulaire et l'anémie.

Il pourrait sembler théoriquement, que plus grande serait la fragilité des globules, plus accentuée devrait être l'anémie. Il est facile de voir qu'il n'en est rien ; il suffit pour cela de comparer les formules sanguines les plus fréquentes dans l'un et l'autre type d'ictères hémolytiques.

Nous avons vu que, au cours de *l'ictère congénital*, la

fragilité globulaire est le plus souvent peu intense, ne dépassant pas 3 à 4 millions ; la divergence peut devenir extrême et chez un malade de MM. Chauffard et Troisier (1) l'hémolyse débutait avec les hématies déplasmatisées du taux extraordinairement bas de 0,92 0/0 tandis que l'anémie restait moyenne à 3.400.000.

Inversement, au cours des *ictères acquis*, l'anémie est souvent intense, tandis que la fragilité globulaire semble toujours minime et ne peut être mise en évidence qu'avec les hématies déplasmatisées. Ainsi, MM. Widal et Abrami (2) ont pu, chez une malade, observer une véritable formule d'anémie pernicieuse, le nombre des hématies ne dépassant pas 850.000, cependant que la résistance globulaire semblait normale avec le sang total, ne se montrait abaissée qu'avec les hématies isolées.

Ainsi dans un cas : *forte fragilité globulaire* et *anémie moyenne*, dans l'autre : *fragilité minime* et *anémie intense*.

Mais, même en comparant entre eux les caractères du sang à différents moments de l'évolution d'un ictère hémolytique, on peut voir encore la fragilité globulaire évoluer indépendamment de l'anémie.

Nous avons vu déjà qu'il était possible, dans l'ictère congénital, de faire remonter momentanément le nombre des hématies à la normale, grâce à la médication ferrugineuse : dans ces cas, alors même que l'anémie a disparu, la fragilité globulaire persiste intense. Inversement et au cours de l'ictère acquis, en voie d'amélioration, la fragilité globulaire disparaît parfois bien avant que le nombre des hématies soit redevenu normal.

Ces divergences entre la fragilité des globules et leur diminution de nombre peuvent, peut-être, trouver leur explication dans deux ordres de faits :

---

1. Chauffard et Troisier. *Soc. médic. des hôpitaux*, 10 juillet 1908.

2. Widal et Abrami. *Soc. médic. des hôpitaux*, 8 novembre 1907.

C'est, tout d'abord, l'imprécision de nos modes de mesure de la fragilité globulaire : l'étude de la résistance avec le sang total demeure incapable, même au plus fort des ictères acquis, de déceler la fragilité ; celle ci devient évidente avec le procédé des hématies déplasmatisées, mais cette méthode, quoique plus sensible, devient elle aussi impuissante à montrer la fragilité, lorsque l'ictère acquis est déjà un peu amélioré ; cependant la déglobulisation persiste encore alors, prouvée par l'ictère et par l'anémie. Il est donc impossible de conclure exactement de la fragilité des hématies *in vitro* à leur fragilité dans l'organisme.

D'autre part, de la numération globulaire, il nous est impossible aussi de conclure à l'intensité des phénomènes de destruction globulaire, qui se produisent chez les malades ; en effet nous avons déjà insisté sur ce fait que le chiffre des hématies constaté à un moment ne nous représente que l'état d'équilibre de deux forces constamment en lutte : la destruction globulaire et la rénovation sanguine. Qu'à une forte destruction globulaire corresponde une réaction médullaire intense (provoquée, par exemple, par la médication ferrugineuse) et le nombre de globules rouges pourra être le même que si à une faible destruction sanguine correspond une faible rénovation.

Au cours de ces ictères le chiffre des érythrocytes ne permet donc de préjuger de l'intensité de la déglobulisation que si on le compare aux signes de rénovation sanguine. La numération globulaire renseigne en tous cas moins exactement sur la marche du processus globulicide que les symptômes cliniques, tels que l'ictère et aussi sans doute la splénomégalie, qui découlent directement de l'hémolyse.

Fragilité des globules au contact des sérums et des substances hémolytiques

Cette fragilité toute particulière des hématies au cours de l'ictère hémolytique n'apparaît pas seulement quand on les porte au contact des solutions salines *hypotoniques*, on peut encore la mettre en évidence en milieu *isotonique* en faisant agir sur les globules des agents divers.

M. Widal a montré avec M. Philibert (1) que les globules de deux ictères hémolytiques *congénitaux* portés au contact de différents sérums normaux ou pathologiques, étaient hémolysés plus rapidement que des globules témoins, mais que cette hémolyse était inconstante et n'apparaissait qu'à certains jours.

Nous avons repris les mêmes expériences avec MM. Widal et Abrami (2) chez deux malades atteints d'ictères *acquis*. Une goutte des globules de ces malades était mise au contact de 30 gouttes de plusieurs sérums de malades du service ; des globules témoins étaient dans les mêmes proportions mis au contact des mêmes sérums ; les tubes étant portés dans l'étuve à 37 degrés, nous notions l'apparition de l'hémolyse après deux ou trois heures ; or, tandis que les globules témoins n'étaient pas hémolysés, les globules des ictériques hémolytiques étaient détruits.

Cette épreuve des sérums n'a pas une valeur absolue ; on sait que certains globules, même normaux, sont hémolysés lorsqu'on les met au contact de certains sérums. C'est là un phénomène relativement rare, que nous n'avons observé que 10 fois sur 324 épreuves pratiques.

Au contraire, l'hémolyse se montrait constante pour les

---

1. Widal et Philibert. *Gazette des hôpitaux*, 19 septembre 1907.

2. Widal, Abrami et Brulé. *Presse médicale*, 19 octobre 1907.

globules de nos ictériques, au moins pendant la période la plus grave de leur affection. Cette constance même de l'hémolyse par les sérums était d'autant plus remarquable que la résistance du sang total de nos malades aux solutions hypotoniques restait normale.

Au contraire, dans l'ictère congénital, MM. Widal et Philibert, puis nous-même, n'avons trouvé que de façon inconstante la fragilité vis-à-vis des sérums, tandis que la résistance globulaire était nettement diminuée par la méthode d'Hamburger.

On peut encore mettre en évidence la fragilité des hématies en milieu isotonique en les mettant au contact de différents *corps hémolytiques*.

Tous les agents hémolytiques connus, pouvant être également employés avec succès dans ce but, nous nous sommes adressés particulièrement à un *sérum de lapin*, préparé par plusieurs injections intrapéritonéales des globules humains, et à l'*extrait de sangsues*, obtenu en broyant avec le sable quatre ou cinq têtes de sangsues et en filtrant.

Plusieurs petits tubes à centrifugation sont préparés de la façon suivante : dans chaque tube on met une égale quantité d'une solution isotonique de NaCl à 9 0/00, puis on ajoute successivement 1, 2, 3, 4... gouttes du corps hémolytique. Différentes séries semblables étant préparées, dans chaque tube de l'une on laissera tomber une goutte d'hématies de l'ictérique, dans chaque tube des autres on laissera tomber une goutte des globules témoins. On note, après deux à trois heures d'étuve, dans quel tube apparaît l'hémolyse. Nous voyons ainsi que pour hémolyser les globules de nos ictériques 2 et 3 gouttes d'un des agents hémolytiques suffisaient, tandis qu'il en fallait 4 ou 5 pour hémolyser des globules normaux.

Cette fragilité des globules vis-à-vis des sérums hémolytiques expérimentaux, a toujours évolué parallèlement à leur fragilité pour les sérums humains. Comme elle, elle

était inconstante dans les ictères congénitaux ; constante, au contraire, dans 2 cas d'ictère hémolytique acquis, pendant la période la plus grave de l'affection et alors que seul le procédé des hématies déplasmatisées permettait de mettre en évidence la fragilité vis-à-vis des solutions salines hypotoniques.

Récemment, M. Karl Ritter von Stejskal (1) a repris ces expériences en mettant les globules d'un malade atteint d'ictère hémolytique acquis, au contact de substances hémolytiques très variées (staphylolysine, vibriolysine, arachnolysine, solution concentrée de lécitine, extrait d'intestin, d'estomac, de rate) ; il a toujours vu ces globules hémolyser plus tôt que les globules témoins.

Absence de pouvoir hémolytique du sérum

En étudiant l'action des sérums, M. Widal avec Philibert (2), puis avec Abrami et nous-même (3) a vu que, tandis que les globules rouges de sujets atteints d'ictères hémolytiques étaient hémolysés par des sérums normaux, plus vite que des globules témoins, au contraire le sérum de ces malades n'était pas plus hémolytique pour des globules quelconques qu'un sérum témoin.

La fragilité des globules semble donc la lésion essentielle dans les ictères hémolytiques que nous avons pu observer ; le sérum n'a aucune propriété hémolytique, et ne doit pas être incriminé dans la destruction globulaire.

Le processus aboutissant à l'hémolyse est donc tout différent de celui que l'on peut étudier dans d'autres affections, par exemple dans *l'hémoglobinurie paroxystique*.

Dans cette maladie, en effet, on voit à la suite de refroidissement, survenir de brusques poussées de destruction

1. Karl Ritter v. Stejskal. *Wien. klin. Wochen.*, 13 mai 1909.
2. Widal et Philibert *Gazette des Hôpit.*, 19 sept. 1907.
3. Widal, Abrami et Brulé. *Presse Médicale* et *Soc. de Biologie*, 19 octobre 1907.

globulaire, avec hémoglobinhémie puis hémoglobinurie, la tuméfaction de la rate est de règle, parfois même de l'ictère apparaît après la crise, et le tableau clinique se rapproche beaucoup de celui des ictères hémolytiques par fragilité globulaire. Mais on sait que dans l hémoglobinurie le sérum est doué de propriétés hémolysantes. Donath et Landsteiner ont montré que, si on mélange le sérum d'un hémoglobinurique à des globules rouges normaux, et si l'on porte à la glace pendant une demi-heure, puis à l'étuve pendant deux ou plusieurs heures, on observe une hémolyse intense, tandis que les mêmes globules mis au contact d'un sérum normal restent intacts dans les mêmes conditions (1).

Ainsi donc, le sérum des hémoglobinuriques présente constamment, et même en dehors des crises, des propriétés hémolytiques. Par contre, aucune fragilité globulaire ne peut être décelée chez ces malades dans l'intervalle des crises : au cours même de l'hémoglobinhémie, un petit nombre de globules sont détruits mais la résistance des autres reste normale.

Il en est tout autrement dans les ictères hémolytiques : ici le sérum se montre constamment inactif et au contraire la fragilité globulaire persiste comme un stigmate permanent.

La cause de la destruction globulaire semble donc bien différente dans ces deux cas, aussi avons-nous, avec MM. Widal et Abrami (2), opposé ces deux processus hémolytiques :

Hémolyse par *toxicité du plasma* dans l'hémoglobinurie paroxystique ;

Hémolyse par *fragilité globulaire* dans les ictères hémolytiques.

---

1. Ces propriétés hémolytiques du sérum ont été attribuées par MM. Widal et Rostaine à un défaut d'antisensibilisatrice, tandis que MM. Donath et Landsteiner admettent la présence d'une sensibilisatrice.

2. Widal Abrami et Brulé. *Soc. de Biologie*, 19 oct. 1907.

HÉMATIES GRANULEUSES

L'étude du sang au cours des ictères hémolytiques nous a déjà permis d'y constater des anomalies très particulières : l'*anémie*, la *fragilité globulaire* surtout permettaient déjà d'isoler cette affection des autres ictères, lorsque, à ces deux stigmates sanguins primordiaux, MM. Chauffard et Fiessinger (1) en sont encore venus ajouter un autre : ils ont constaté dans le sang de malades atteints d'ictère congénital la présence en grande abondance d'hématies d'aspect très spécial : les *hématies granuleuses*.

Modes de coloration. — En plaçant sur une lame de sang desséché, mais *non fixé*, une goutte du réactif de Pappenheim (pyronine et vert de méthyle) et en recouvrant d'une lamelle, MM. Chauffard et Fiessinger ont vu apparaître à la périphérie de certaines hématies, décolorées par diffusion de l'hémoglobine, de fines granulations colorées en rouge vif. Le nombre de ces hématies granulées atteignait 15 à 20 0/0, tandis que chez des sujets non atteints d'ictères hémolytiques elles se montraient très rares.

Nous avons, avec MM. Widal et Abrami (2), retrouvé en abondance ces hématies granuleuses dans le sang de malades atteints d'ictères hémolytiques *acquis* et nous avons cherché à les mettre plus nettement en évidence qu'avec le mélange de Pappenheim. Nous avons pu voir que ces granulations des hématies sont facilement teintées par tous les colorants basiques (bleu azur, bleu de Unna, bleu de méthylène basique) (3) ; il suffit de placer entre lame et

1. Chauffard et Fiessinger. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 8 novembre 1907.

2. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 29 novembre 1907.

3. Les ponctuations observées sur les globules après action du neutral-roth et du crystall-violet nous ont toujours semblé être de simples artifices de préparations.

lamelle une goutte de sang encore liquide, de déposer à la périphérie une goutte de la solution colorante pour que celle-ci, diffusant peu à peu, vienne teinter les granulations en bleu. Mais ces préparations extemporanées ne pouvant pas plus se conserver que celles obtenues avec le réactif de Pappenheim, nous nous sommes définitivement arrêtés à la technique suivante.

Nous recevons 4 à 6 gouttes de sang à examiner dans un tube à centrifuger contenant une dizaine de gouttes d'un colorant basique ramené à l'isotonie et additionné d'oxalate de potasse pour empêcher la coagulation du sang :

Solution d'oxalate de potasse à 20 0/00, 2 centimètres cubes..... } $\Delta = -0,60$
Bleu polychrome de Unna, 10 gouttes....

Les globules frais sont laissés quinze à vingt minutes au contact de cette solution colorante, puis le mélange est centrifugé ; le liquide surnageant est décanté et le culot globulaire, aspiré avec une pipette, est déposé par gouttes sur des lames porte-objets où on l'étale comme une goutte de sang ordinaire. Les lames sont alors séchées et fixées par la chaleur. Les préparations ainsi obtenues se conservent indéfiniment, et permettent de faire aisément le pourcentage des hématies granuleuses, surtout en employant l'oculaire carré de Erhlich.

Il est à remarquer, que par toutes ces techniques, la coloration des hématies granuleuses n'est obtenue, que si on les met en contact des colorants lorsqu'elles sont encore *à l'état frais :* il s'agit là de véritables colorations vitales. Lorsque nous avons voulu *fixer* les préparations pour pouvoir les conserver, il nous a fallu recourir à un artifice, ne fixer les hématies que lorsqu'elles avaient été au préalable colorées à l'état frais.

Aspect. — Colorées par les bleus basiques, les granulations apparaissent comme de petits points bleus, tranchant nettement sur le protoplasma vert pâle de l'hématie ; elles y apparaissent plus ou moins abondantes : tantôt le

globule est bourré de granulations et celles-ci, reliées entre elles par de fins tractus forment de volumineuses masses chromatiques réticulées, remplissant tout le globule ; tantôt, et c'est là peut-être l'aspect le plus souvent rencontré, les granulations, plus rares, mais toujours réunies les unes aux autres, figurent dans l'hématie une délicate arborescence; tantôt enfin, on ne voit dans les globules que quelques petites ponctuations irrégulièrement disséminées.

Ces granulations se retrouvent tantôt dans de grands globules pâles, qui semblent en voie d'hémolyse, tantôt dans des hématies de taille moyenne et d'aspect normal.

La polychromatophilie était très nettement mise en évidence avec le bleu de Unna ; on peut par cette coloration juger de son intensité dans les ictères hémolytiques ; on peut voir aussi que, tantôt les granulations siègent dans des globules colorés normalement en vert pâle, tantôt dans des globules teintés en bleu vert, sans qu'il existe par conséquent dans une même hématie, de rapport constant entre la polychromasie et les granulations.

Parfois et même à quelques jours d'intervalle, chez la même malade, nous avons vu les granulations prendre un aspect un peu différent. Au lieu de l'aspect rameux, arborescent, qui est de règle, elles se présentaient comme des points d'inégales grosseurs, constellant l'hématie et nettement séparés les uns des autres ; ces points étaient parfois si petits et si rapprochés les uns des autres, que l'hématie qui en était bourrée paraissait uniformément teintée en bleu. Seul, un grossissement plus fort, ou un éclairage oblique, permettaient de voir que ces globules qui, au premier abord, semblaient simplement basophiles, étaient en réalité remplis de petites granulations.

Nous n'avons d'ailleurs trouvé, qu'exceptionnellement, cet aspect des granulations. Dans l'immense majorité des cas, elles tranchaient nettement sur le protoplasma à la

surface duquel elles paraissaient comme plaquées sous forme d'un fin réseau ou d'une arborescence.

Il semble d'ailleurs que ces granulations soient beaucoup plus résistantes que l'hématie elle-même : en effet, lorsque le contact entre le sang et la matière colorante a été prolongé, on trouve dans l'intervalle des hématies de fines masses arborescentes, rappelant en tous points par leur structure et leurs modes de coloration les amas de granulations contenus normalement dans l'intérieur même du globule Il semble qu'un certain nombre d'hématies aient été détruites et que seuls persistent les amas de matière colorante, qui s'étaient fixés sur les granulations.

Hématies granuleuses et érythrocytes ponctués

Par leur affinité pour les colorants basiques, ces hématies granuleuses des ictères hémolytiques, semblent se rapprocher des hématies dites à granulations basophiles, qui ont été depuis longtemps signalées dans le sang de certains anémiques.

Les travaux d'Askanasy, Grawitz, Lazarus, Klein, Pappenheim, ont, en effet, mis en évidence la présence dans le sang, au cours des anémies graves, d'hématies renfermant de petites granulations teintées fortement, par les colorants basiques ; ces hématies n'apparaissent d'ailleurs qu'en faibles proportions. MM. Grawitz, Sabrazès ont signalé les mêmes érythrocytes ponctués dans le sang des saturnins et ont montré quel intérêt diagnostic ils pouvaient y prendre.

Nous avons montré avec MM. Widal et Abrami (1) que, malgré leurs affinités tinctoriales communes, les hématies granuleuses des ictères hémolytiques et les érythrocytes ponctués décrits depuis longtemps dans les anémies, différaient beaucoup les uns des autres.

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. de Biologie*, 21 mars 1908. — *Archives des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.

Tout d'abord leur mode de coloration diffère ; les érythrocytes ponctués de Grawitz sont mis en évidence en faisant agir les bleus basiques, sur du sang préalablement étalé et *fixé*, soit par la chaleur, soit par l'alcool absolu. Ainsi, après avoir fixé ces lames de sang à l'alcool absolu, on les laisse cinq minutes au contact d'une solution de bleu de méthylène, rendue basique par addition de borate de soude :

Bleu de méthylène	2 gr.
Borate de soude	5 »
Eau	100 »

Puis on décolore à l'alcool jusqu'à teinte vert pâle.

Au contraire, le même mode de coloration ne permettra pas de mettre en évidence les hématies granulées des ictères hémolytiques.

Celles-ci, nous l'avons vu, ne peuvent être étudiées que grâce à une technique spéciale ; il faut faire agir le colorant, mélange de Pappenheim ou bleu basique, sur du sang frais, *non fixé ;* et tandis que par ce mode de coloration, les hématies granuleuses se montrent abondantes, il devient impossible d'en retrouver une seule, si l'on veut faire agir les colorants sur des lames de sang préalablement fixées : nous avons vu que sur de telles préparations, seule la *polychromatophilie* reste évidente, d'autant plus accentuée qu'il y avait plus d'hématies granuleuses dans le sang frais (1) ; il semble que l'action des fixateurs ait modifié la structure du globule anormal et que les colorants, qui à l'état frais ne se fixaient qu'en certains points, teintent maintenant uniformément le stroma de l'hématie ; il semble, en un mot, que polychromatophilie et hématies granuleuses ne soient que deux aspects différents, de la même lésion globulaire.

---

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. médic. des hôpitaux*, 29 novembre 1907. — Sabrazès et Leuret. *Soc. de Biologie*, 15 mars 1908.

Seules les colorations vitales mettent donc en évidence les hématies granuleuses des ictères hémolytiques ; au contraire, les érythrocytes ponctués de Grawitz étaient colorables après fixation du sang.

Un autre caractère différentiel entre ces deux éléments, peut être tiré de leur *morphologie* même :

Nous avons insisté sur l'aspect réticulé, arborescent des granulations colorées à l'état frais.

Sur sang fixé et chez les saturnins, par exemple, l'aspect est tout autre. Le protoplasma de l'hématie est comme parsemé de petits grains d'inégale grosseur, mais nettement séparés les uns des autres ; fortement colorés en bleu ils semblent de petites taches d'encre parsemant la surface de l'hématie ; ils semblent placés à la périphérie de celle-ci, et n'apparaissent nettement qu'en faisant varier un peu la vie micrométrique du microscope. Ces ponctuations sont plus ou moins nombreuses selon les hématies : tantôt on n'en trouve qu'une ou deux, tantôt elles sont réparties en couronne à la périphérie, tantôt elles forment une masse centrale, parfois enfin elles sont si fines et si rapprochées qu'elles donnent à l'hématie une teinte uniforme et sont difficiles à différencier les unes des autres. On croirait alors se trouver en présence d'un simple globule basophile (1).

Mais cette morphologie, en général si différente (aspect *ponctué* des hématies colorables sur *sang fixé*, aspect *arborescent* des hématies granuleuses colorables à *l'état frais*) n'est pas un caractère différentiel absolu : les érythrocytes ponctués du saturnisme peuvent, exceptionellement il est vrai, prendre l'aspect arborescent et inversement les gran-

1. D'ailleurs récemment, étudiant ces globules ponctués des saturnins, M. Schmidt a pu se convaincre en se servant de l'ultramicroscope que la métachromasie est due à la présence de granulations très fines dans les globules.

nulations des ictères hémolytiques peuvent, quoique rarement, apparaître isolées les unes des autres. L'action plus ou moins prolongée des fixateurs et des solutions colorantes semble suffire à expliquer ces diversités morphologiques.

Différents par leur *mode de coloration*, différents par leur *aspect*, les érythrocytes ponctués de Grawitz et les hématies granuleuses des ictères hémolytique le sont encore par leur *nombre* : tandis que dans les ictères hémolytiques, les colorations vitales décèlent toujours des hématies granuleuses en fortes proportions (jusque 65 0/0), il faut, chez l'homme, dans les anémies pernicieuses et dans le saturnisme, chercher longuement les érythrocytes ponctués, dont la proportion dépasse rarement 1 0/000.

Ces deux sortes d'hématies à granulations, peuvent d'ailleurs coexister dans le sang : cliniquement, dans les ictères hémolytiques acquis et dans deux cas d'anémie grave, nous avons pu parfois découvrir quelques érythrocytes ponctués, sur sang fixé, tandis qu'existaient de nombreuses hématies granuleuses, colorables à l'état frais ; expérimentalement, dans le sang du cobaye jeune, qui contient toujours normalement quelques hématies granuleuses, il est facile de faire apparaître aussi des érythrocytes ponctués, par intoxication saturnine.

Origine et valeur diagnostique des hématies granuleuses.

Comment expliquer la présence en grande abondance de ces hématies granuleuses dans le sang des ictères hémolytiques ?

S'agit-il là d'une altération préparant ou facilitant l'hémolyse ?

S'agit-il d'une véritable maladie du globule rouge comme M. Chauffard en avait tout d'abord émis l'hypothèse ?

C'est ce que nous avons avec, MM. Widal et Abrami (1), cherché à élucider, parallèlement aux travaux de MM. Chauffard et Fiessinger (2).

La clinique et surtout l'expérimentation sur l'animal, nous ont amenés à voir dans les hématies granuleuses, non pas la *cause* de l'hémolyse, mais bien plutôt sa *conséquence :* nous avons vu en effet que ces éléments pouvaient apparaître dans le sang, indépendamment de tout ictère, de toute fragilité globulaire, indépendamment même de tout processus hémolytique.

Tout d'abord, nous avons vu qu'il était impossible de reproduire *in vitro,* par hémolyse plus ou moins lente de globules rouges, l'aspect granuleux des hématies.

In vivo, par injection d'eau distillée dans les veines du lapin, nous avons produit des anémies intenses, par simple action physique, osmo-nocive et sans intervention d'aucun agent toxique : la résistance globulaire, après une crise transitoire d'hémoglobinurie, demeurait normale et cependant de nombreuses hématies granuleuses apparaissaient.

De ces faits, on peut conclure déjà que cet aspect particulier de l'hématie n'est pas dû à une lésion du globule propre aux ictères hémolytiques : on peut voir aussi que ces éléments anormaux peuvent apparaître dans le sang *indépendamment de toute fragilité globulaire.*

La dissociation, entre la granulation des hématies et l'hémolyse, devient encore plus évidente lorsqu'on anémie l'animal, par simple soustraction sanguine, c'est-à-dire *indépendamment de tout processus hémolytique ;* après de simples saignées les hématies granuleuses apparaissent abondantes dans le sang et une nouvelle expérience mon-

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. médicale des Hôpitaux,* 29 novembre et 13 déc. 1907. — *Archives des maladies du cœur et du sang,* avril 1908.

2. Chauffard et Fiessinger. *Soc. médic. des Hôpit.,* 29 nov. 1907 *et Soc. de Biologie,* 14 déc. 1907. — Chauffard. *Semaine médic.,* 29 janv. 1908.

tre bien qu'il ne faut pas considérer ces éléments comme des globules lésés de façon spécifique.

Apparaissant *au cours de toute anémie* et quelle qu'en soit la cause, les hématies granuleuses semblent, bien plutôt, pouvoir être considérées comme secondaires à l'hypoglobulie ; peut-être ne traduisent-elles qu'une *réaction de défense* des organes hématopoïétiques.

Un argument important à l'appui de cette hypothèse est apporté par le *moment d'apparition* des hématies granuleuses, dans le sang d'un animal anémié ; ce n'est que quelques jours après le commencement de l'anémie, qu'elles se montrent abondantes et cela, quel que soit le mode de déglobulisation employé, que l'on recourre à des poisons chimiques du sang, à des injections osmo-nocives d'eau distillée, ou à de simples saignées.

Ainsi, chez un chien intoxiqué par injection intra-péritonéale de 1 gr. 50 de *toluylène-diamine*, tandis que l'ictère par déglobulisation apparaissait vingt-quatre heures après l'injection, coïncidant avec une diminution de la résistance globulaire, les hématies granuleuses n'apparurent, rares encore, qu'après quarante-huit heures ; elles ne devinrent abondantes que le troisième jour.

Il en fut de même chez un lapin auquel nous avions injecté un *sérum hémolytique* ; les hématies granuleuses ne devinrent abondantes que quatre jours après l'injection.

Nous avons encore pu observer cette apparition tardive des hématies granuleuses, en produisant l'hémolyse chez le lapin, par injection intra-veineuse *d'eau distillée* ; la granulation des hématies n'apparaissait que deux ou trois jours après la poussée de déglobulisation, elle faisait défaut, si la quantité d'eau injectée était trop forte et si l'animal succombait en quarante-huit heures.

Enfin, semblables constatations pouvaient être faites chez l'animal, chien ou lapin, anémié par *saignée* : là encore, l'apparition d'hématies granuleuses était tardive et ne se faisait qu'après quarante-huit heures et même plus.

MM. Chauffard et Fiessinger, qui parallèlement à nous-

mêmes, poursuivaient de semblables recherches sur la genèse des hématies granuleuses, arrivaient aux mêmes résultats : après injection au lapin d'une faible quantité de sérum d'anguille, ils remarquaient que l'apparition des hématies granuleuses dans le sang *retardait* sur la destruction globulaire.

Il semble, comme le dit M. Chauffard, que ces éléments ne se montrent que lorsqu'il s'est écoulé un temps suffisant pour qu'une *réaction organique* se produise.

En s'appuyant sur ce fait, en s'appuyant aussi sur la présence dans la moelle osseuse de lapins anémiés, d'hématies granuleuses abondantes et même d'hématies nucléées granuleuses, M. Chauffard (1) considère maintenant les hématies granuleuses, comme un signe de *réaction médullaire;* ce seraient des éléments *atypiques* et pathologiques de régénération sanguine.

Les observations d'ictère hémolytique d'origine paludéenne, publiées plus récemment par M. Sacquépée (2), lui semblent apporter un argument important en faveur de l'origine médullaire des hématies granuleuses. Il s'agit bien là d'une réaction défensive de l'organisme « car si, dit M. Sacquépée, les hématies granuleuses étaient des hématies malades, attaquées ici par l'eau distillée, ailleurs par l'hématozoaire, ailleurs par une autre cause inconnue, il serait inconcevable qu'elles se présentent toujours avec le même aspect morphologique si spécial : c'est surtout inconcevable pour le paludisme, dont le parasite peut bien détruire le globule rouge en tout, ou en partie (ce n'était pas là le cas, en l'absence de parasite dans les hématies granuleuses) mais qui n'a pas de raison connue pour altérer les globules voisins. »

Mais si l'on s'accorde très généralement aujourd'hui à voir dans les hématies granuleuses non pas une maladie du

1. Chauffard. *Semaine médicale,* 29 janvier 1908.
2. Sacquépée. *Soc. médic. des Hôpitaux,* 23 octobre 1908.

globule propre aux ictères hémolytiques, mais bien un phénomène secondaire à toute anémie, encore peut-on avec M. Jolly (1) expliquer leur apparition par un processus tout autre que la réaction médullaire.

Pour M. Jolly, en effet, la polychromatophilie serait due à une adhérence spéciale de la matière colorante, au niveau d'un globule dont la surface est dépolie par une hydratation de la substance. L'hématie granuleuse même, ne serait qu'un aspect spécial du globule polychromatophile, aspect dû à l'absence de fixation du sang qui facilite le gonflement du globule en présence des solutions colorantes. Ainsi altérées par une perte d'hémoglobine et une hydratation du stroma, les hématies prendraient soit l'aspect polychromatophile, soit l'aspect granuleux selon le mode de coloration employé.

« Quant à l'altération du globule, elle serait due, pour M. Jolly, à une hydratation de l'élément, c'est-à-dire à la même cause qui produit l'hémolyse : certains globules sont détruits, d'autres touchés plus superficiellement, ou plus résistants, présenteront seulement les saillies de la membrane qui se colorent en bleu. Dans cette hypothèse, le globule polychromatophile, ou granuleux, est produit par la même cause qui a donné lieu à la destruction globulaire ; mais, loin de représenter une altération préparant l'hémolyse, c'est un globule qui a échappé à la destruction et n'a été que superficiellement touché. »

Peut-être peut-on ainsi expliquer l'apparition tardive des hématies granuleuses au cours des injections hémolytiques expérimentales : pendant les premiers jours, quand l'agent hémolytique agit de façon massive, toutes les hématies atteintes seraient détruites ; plus tard, seulement, certaines hématies pourraient être lésées superficiellement et apparaître granuleuses.

Enfin les modifications bien connues du sérum sanguin

1. Jolly. *Archives des maladies du cœur et du sang*, mai 1908

au cours de toute anémie, expliqueraient comment pareille hydratation du stroma de l'hématie peut s'y produire et comment les hématies granuleuses apparaissent dans toute hypoglobulie.

Quelle que soit l'origine et la nature exacte des hématies granuleuses, l'*expérimentation* nous a nettement démontré qu'elles pouvaient apparaître au cours de toute anémie.

La *clinique* vient confirmer ces faits : toute déglobulisation, quelle qu'en soit la cause, peut être suivie de l'apparition dans le sang d'hématies granuleuses : nous les avons trouvées en proportions anormales dans des anémies d'origines les plus diverses (anémies pernicieuses, anémies par hémorragies, anémies des cancéreux, etc.) ; elles peuvent même apparaître au cours des ictères d'origine hépatique, si ceux-ci viennent à s'accompagner d'anémie : c'est ainsi que chez de nombreux malades cirrhotiques et profondément cachectisés, nous avons vu la proportion d'hématies granuleuses atteindre 2 et 3 0/0, marchant de pair avec une anémie de 3 à 4 millions.

Mais si, indépendamment de tout ictère hémolytique, les hématies granuleuses peuvent apparaître en nombre anormal, il est rare que leur proportion soit très élevée : leur chiffre ne dépasse pas 4 à 5 0/0 dans les anémies graves, en moyenne il oscille entre 1 et 3 0/0.

C'est dans des proportions beaucoup plus considérables que les hématies granuleuses apparaissent au cours des ictères hémolytiques et c'est pourquoi elles gardent dans cette affection une grande valeur diagnostique. Au cours des ictères hémolytiques congénitaux, leur proportion s'élève souvent jusqu'à 40 0/0. Au cours des ictères acquis, nous avons pu retrouver des proportions aussi élevées, au moins pendant les périodes les plus graves de l'affection ; mais, tandis que dans l'ictère congénital, la quantité d'hématies granuleuses reste sensiblement la même pendant

des années, leur proportion est beaucoup plus variable au cours des ictères acquis : abondantes, quand l'affection est à son maximum, les hématies granuleuses deviennent de moins en moins nombreuses, à mesure que les malades s'améliorent.

Mais si les hématies granuleuses sont en général abondantes au cours des ictères hémolytiques acquis, il est des exceptions à cette règle, leur nombre peut rester minime bien que l'anémie soit intense ; ainsi, la malade de M. Œttinger, malgré une anémie de 1.580.000 n'avait que 5 0/0 d'hématies granuleuses ; ainsi encore, la malade que nous avons observée avec M. Le Gendre n'avait que 1,3 0/0 d'hématies granuleuses malgré une anémie de 1.125.000.

En résumé la présence d'hématies granuleuses n'est pas un caractère spécifique des ictères hémolytiques ; secondaires à l'anémie, elles peuvent apparaître indépendamment de toute fragilité globulaire, de tout processus hémolytique. Mais leur présence, en proportion souvent considérable, dans les ictères d'origine sanguine, leur laisse une grande importance diagnostique ; faciles à mettre rapidement en évidence, elles permettent de soupçonner l'origine hémolytique d'une jaunisse, la recherche de la résistance globulaire demeurant cependant indispensable.

AUTO-AGGLUTINATION DES HÉMATIES

Nous avons pu, avec MM. Widal et Abrami (1) mettre en évidence dans le sang de certains ictères hémolytiques, un dernier stigmate hématologique très particulier : l'auto-agglutination des hématies.

Les recherches de Landsteiner, Donath, Lo Monacho, Panichi, Pagniez, Schenk et Hektoen, ont montré que, si l'on met en contact le sérum d'un sujet, avec les globules rouges d'un autre sujet, on voit très fréquemment ces globules se rassembler, s'agglutiner.

Cette *iso-agglutination* (agglutination des globules rouges d'un sujet par le sérum d'un sujet de même espèce) est un phénomène très fréquent; par contre, l'*auto-agglutination* (agglutination de globules rouges d'un sujet par le sérum du même sujet) est un phénomène très exceptionnel, qui n'a été signalé que dans quelques rares affections, par exemple dans la maladie du sommeil.

Nous avons recherché l'agglutination des hématies, selon la technique préconisée par M. Pagniez.

On laisse tomber dans un verre de montre, 10 gouttes de sérum de malade, puis une goutte d'hématies isolées par centrifugation ; on agite, puis on laisse le mélange se reposer ; on voit peu à peu les globules se rassembler au fond pouvant parfois paraître y former de petits amas. Mais, s'il n'y a pas d'auto-agglutination, il suffit d'agiter légèrement le verre de montre pour voir le mélange

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. médic. des hôpitaux*, 26 novembre 1907. — *Soc. de biologie*, 11 avril 1908.

reprendre son homogénéité et les globules se disperser dans le sérum.

Si l'auto-agglutination est positive, après un temps qui, selon l'intensité des phénomènes, varie de une à vingt minutes, on voit les hématies se rassembler en petits grains, facilement perceptibles à l'œil nu, qui donnent à l'émulsion un aspect comparable à celui de la brique pilée ; une agitation violente et prolongée ne peut dissocier ces amas ; peu à peu, l'agglutination augmente, les hématies se rassemblent au fond du verre de montre, où elles forment une pellicule homogène ; le sérum surnageant est redevenu limpide et l'agitation ne permet plus de dissocier la pellicule hématique.

Si, au début du phénomène, on examine au microscope une goutte de l'émulsion, on voit que les globules, au lieu de se disposer en piles, comme normalement, se rassemblent en véritables petits ilots entre lesquels flottent quelques hématies isolées.

Ce phénomène de l'auto-agglutination des hématies s'est montré très nettement positif dans 4 cas d'ictères hémolytiques acquis, que nous avons pu étudier chez M. Widal, et dans un autre cas, que nous avons observé avec M. Le Gendre.

Il a été retrouvé dans les différents cas d'ictères hémolytiques acquis, où il a été recherché jusqu'ici et n'a manqué, que chez un malade atteint d'ictère hémolytique, à la suite d'une anémie grave, observé par MM. Widal et Joltrain (1).

Cette auto-agglutination des hématies semble bien d'ailleurs un symptôme lié étroitement au processus hémolytique, car chez deux de nos malades, à mesure que l'amélioration s'accentuait, nous avons vu l'agglutination devenir de plus en plus lente, de plus en plus faible, pour disparaître enfin, en même temps que les autres anomalies sanguines.

1. Widal et Joltrain. *Soc. méd. des hôpitaux*, 6 nov. 1908.

A l'existence de l'auto-agglutination des hématies, au cours des ictères hémolytiques acquis, s'oppose son absence, jusqu'ici constante, au cours des ictères hémolytiques *congénitaux*.

Nous l'avons vu aussi manquer dans de nombreux cas d'ictères, non hémolytiques, dans lesquels nous l'avons recherchée. Aussi ce phénomène, quand on l'observe au cours d'un ictère apparu chez l'adulte, semble apporter un argument important, en faveur de la nature hémolytique de cet ictère.

La valeur diagnostique de l'auto-agglutination n'est cependant pas absolue : dans un cas, unique il est vrai, nous avons vu ce phénomène apparaître au cours d'un ictère hépatique.

EVOLUTION DE LA MALADIE

Nous avons étudié successivement les symptômes cliniques, puis les symptômes hématiques des ictères hémolytiques acquis ; mais nous avons surtout eu en vue, dans cette description, la *période d'état* de la maladie, la période pendant laquelle tous les symptômes sont à leur maximum et le tableau clinique est le plus caractérisé.

Une telle étude symptomatique résumerait toute la description de la maladie, si nous nous occupions des ictères hémolytiques congénitaux : dans cette affection, en effet, les symptômes cliniques et les stigmates sanguins persistent pendant toute l'existence, avec une égale intensité. Il en est tout autrement des ictères acquis ; au cours de ceux-ci, la formule sanguine et les phénomènes morbides qui en découlent, sont en perpétuelle évolution ; il ne s'agit plus d'une maladie essentiellement *chronique*, gardant pendant toute son évolution des symptômes toujours semblables, mais d'une affection, dans laquelle l'instabilité sanguine est extrême, dans laquelle aussi on peut voir tous les symptômes s'atténuer progressivement, jusqu'à disparaître, des récidives pouvant survenir, mais l'amélioration pouvant aussi persister longtemps. C'est cette *évolution*, si spéciale de la maladie, qu'il nous faut maintenant étudier.

Nous avons pu, avec MM. Widal et Abrami (1), suivre depuis plus de deux ans deux malades atteintes d'ictères hémolytiques acquis : chez toutes deux, après un temps

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 9 juillet 1909.

plus ou moins long, nous avons vu peu à peu rétrocéder les symptômes cliniques et les troubles hématiques : l'ictère a disparu, le sang a perdu ses caractères anormaux et cette disparition du processus hémolytique persiste depuis assez longtemps, pour que l'on puisse prononcer le mot de *guérison*.

L'étude journalière du sang de ces malades, en voie d'amélioration, nous a permis de préciser les rapports des différents stigmates sanguins entre eux, leurs rapports aussi avec les symptômes cliniques.

Chez la première de nos malades, V... (1), l'ictère hémolytique durait depuis neuf ans. L'intensité de la destruction globulaire était telle, que pendant la phase d'activité de l'affection, le tableau, clinique était celui de l'anémie pernicieuse, à forme ictérique ; le sang était dans un état d'instabilité si marquée, que sous la moindre influence, des poussées massives de déglobulisation pouvaient réduire de près de la moitié le nombre des hématies en circulation. A ce moment, le syndrome clinique et hématologique de l'ictère hémolytique était au grand complet.

Lentement, sous l'action du repos et de la médication ferrugineuse, nous avons vu ce syndrome entrer en régression, pour disparaître définitivement. L'amélioration ne fut d'abord pas régulière ; et, pendant longtemps, la malade resta soumise à de nouvelles poussées d'ictère et d'anémie, qui faisaient craindre un retour offensif de l'affection. Puis, à cette phase d'instabilité, succéda, une amélioration continue, qui devait aboutir à la disparition complète de tous les symptômes morbides. Aujourd'hui, neuf ans après le début des accidents, l'ictère, la splénomégalie, l'anémie font entièrement défaut ; le sang a repris les caractères du sang normal.

Chez notre seconde malade, G... (2), l'ictère hémolytique,

1. Voir l'observation, page 22.
2. Voir l'observation page 29.

pendant près de deux ans, a revêtu aussi des caractères de très haute gravité. A plusieurs reprises, des accidents complexes, dus à l'association du syndrome ictère et d'une cardiopathie en évolution, ont éclaté et pouvaient faire redouter une terminaison fatale. Avec le repos, ces accidents, chaque fois, se sont amendés et pendant plusieurs mois on ne constatait plus chez notre malade que les symptômes d'un ictère hémolytique, avec anémie modérée. Ces symptômes ont à leur tour disparu progressivement, et depuis dix mois ils n'ont plus reparu.

Dans l'un et l'autre cas, il est intéressant d'observer que non seulement les symptômes cliniques qui traduisaient l'hémolyse : ictère, urobilinurie, splénomégalie, signes anémiques, ne se retrouvent plus, mais qu'encore, les stigmates hématologiques eux-mêmes, si accusés pendant toute la période active de la maladie, font aujourd'hui complètement défaut. Le sang a récupéré ses caractères normaux ; le taux des hématies, de même que leur taille, leur richesse en hémoglobine, leurs affinités tinctoriales, sont identiques à ceux des sujets sains ; les hématies granuleuses, dont on comptait jusqu'à 30 0/0 dans un cas, et jusqu'à 45 0/0 dans l'autre, n'existent plus que dans la proportion normale de 0,5 à 1 0/0 ; la résistance globulaire, autrefois très diminuée, se chiffre aujourd'hui à 0,44 et à 0,46, comme chez les normaux ; les hématies ont perdu, depuis longtemps, leur anormale fragilité, au contact des sérums étrangers ; enfin l'auto agglutination des hématies, si intense à la période d'état, est actuellement négative chez l'une et l'autre malade.

Cette régression des symptômes cliniques et hématologiques, qui a abouti à leur complète disparition, n'a pas porté, simultanément, sur tous les éléments du syndrome morbide. Les signes cliniques ont été les premiers à s'améliorer ; et pendant toute une période, malgré l'atténuation très notable de l'ictère, de la splénomégalie et des phénomènes anémiques, le sang n'en continuait pas moins de

présenter les caractères anormaux qu'il avait durant la phase active de l'affection.

Lorsque ces caractères ont, à leur tour, disparu, ils n'ont pas tous suivi, dans leur régression, une marche parallèle : certains d'entre eux, se sont effacés, alors que d'autres persistaient plus ou moins longtemps. Cette évolution si spéciale de la formule hématologique, s'est effectuée de façon identique chez l'une et l'autre de nos malades.

A la période d'état de la maladie, toutes les anomalies sanguines sont à leur maximum : anémie intense, symptômes de réaction médullaires très accentués, myélocytes et hématies nucléées en abondance, anisocytose, polychromatophilie, forte proportion d'hématies granuleuses, auto-agglutination intense et rapide ; la fragilité globulaire, peut-être mise en évidence à la fois en présence des sérums humains ou des sérums hémolytiques expérimentaux et en présence des solutions salines si l'on emploie les hématies isolées du plasma.

Peu à peu, le nombre des globules rouges remonte entre 3 et 4 millions, myélocytes et hématies nucléées se font rares, mais l'anisocytose, la métachromasie, les hématies granuleuses persistent encore. La fragilité globulaire, en présence des sérums, disparaît : les globules ne se montrent plus fragiles que par le procédé des hématies déplasmatisées.

L'amélioration s'accentuant encore, la fragilité globulaire devient difficile à mettre en évidence : que l'on emploie le sang total, ou les hématies isolées, l'hémolyse débutera dans la même solution saline, 0,50 ou 0,52 0/0 par exemple : c'est encore là, d'ailleurs, une légère diminution de résistance, puisque chez les sujets normaux, ces chiffres sont très exceptionnels et l'hémolyse débute habituellement à 0,46.

Il est probable que des procédés d'investigations plus délicats que ceux que nous employons, mettraient encore en évidence, à cette période, l'hyporésistance des hématies,

car, cliniquement, le processus hémolytique, quoique atténué, semble continuer ; les malades restent encore un peu ictériques et quoique le nombre des globules rouges se soit rapproché de la normale, la persistance des signes de réaction médullaire, montre bien que la déglobulisation continue, partiellement marquée par la rénovation sanguine.

La guérison s'affirmant, l'ictère disparaît complètement ; non seulement le nombre des globules rouges redevient normal, mais encore les signes de rénovation sanguine disparaissent : il n'y a plus d'anisocytose, plus de polychromatophilie ; le nombre des hématies granuleuses tombe à 2 ou 3 0/0 ; et, non seulement leur proportion diminue, mais encore leur aspect devient différent ; tandis que lorsqu'elles étaient très abondantes, la majorité se montrait bourrée de granulations, maintenant les granulations se font plus rares ; on ne trouve que 3 ou 4 petits points parsemant le protoplasma de l'hématie ; il semble nettement, que les hématies deviennent *moins granuleuses*, en même temps qu'elles deviennent *moins nombreuses*

La fragilité globulaire n'est plus alors décelable par aucun procédé ; sang total et globules déplasmatisés, hémolysent normalement à 0,44 0/0.

Enfin, l'auto-agglutination devient de plus en plus lente et imparfaite ; elle finit par disparaître, mais c'est un des stigmates hémolytiques qui persiste le plus longuement et, au milieu de ce tableau si fruste des ictères hémolytiques, en période d'amélioration, elle peut prendre une grande importance diagnostique.

Avec l'auto-agglutination a disparu chez nos malades la dernière anomalie sanguine : le sang a recouvré tous ces caractères normaux et après la guérison clinique, la guérison hématique est complète.

La disparition graduelle de tous les signes, cliniques et sanguins, qui chez ces deux malades traduisaient l'intensité du processus hémolytique est d'autant plus remarqua-

ble que l'affection avait présenté des allures de haute gravité et que l'ictère persistait depuis huit ans déjà dans le premier cas, depuis deux ans dans le deuxième.

La rétrocession de tous les symptômes ne permet pas évidemment d'affirmer qu'il s'agisse là d'une guérison définitive : peut-être n'est-ce qu'une trêve et la cause, encore inconnue, qui chez ces deux malades a pendant des années entretenu la déglobulisation, peut sans doute reparaître et engendrer de nouvelles poussées d'anémie et d'ictère. Il n'en est pas moins important de noter cette disparition totale du syndrome hémolytique depuis un temps déjà long.

Rien de semblable en effet ne s'observe au cours de l'ictère congénital, affection chronique et jusqu'ici incurable, qui semble venir s'opposer à l'ictère hémolytique acquis, maladie de durée parfois longue, mais susceptible d'améliorations prolongées, peut-être même de guérison.

L'évolution de ces ictères hémolytiques acquis semble d'ailleurs pouvoir être beaucoup plus rapide que chez les deux malades dont nous venons de rapporter l'histoire. Il est probable que, loin de durer toujours plusieurs années, l'ictère d'origine sanguine peut se montrer de façon passagère. Nous avons en effet, dès le début de nos recherches rapporté avec MM. Widal et Abrami, l'histoire d'une malade âgée de trente-huit ans, chez laquelle la jaunisse qui avait évolué à la façon d'un ictère catarrhal prolongé, s'était terminée par guérison après trois mois : il s'agissait là, bien probablement, d'un ictère hémolytique car les hématies de la malade se montraient fragiles en présence des sérums humains et des sérums hémolytiques expérimentaux, l'auto-agglutination des hématies était intense ; la résistance globulaire mesurée avec le sang total était normale, mais peut-être se serait-elle montrée abaissée si nous l'avions recherchée avec les hématies déplasmatisées, procédé que nous n'employions pas encore.

D'ailleurs certains ictères hémolytiques secondaires, par exemple ceux que M. Sacquépée a décrits au cours du paludisme, n'apparaissent que de façon fugace, ne durent que quelques jours après un accès paludéen intense.

L'évolution des ictères hémolytiques acquis peut donc différer selon les cas ; tantôt il s'agit de véritables poussées aiguës de destruction globulaire avec ictère, tantôt au contraire la jaunisse persiste pendant des années, mais, même dans ces formes chroniques et malgré l'allure parfois alarmante de l'affection, l'ictère hémolytique acquis est susceptible de subir une rétrocession complète, tandis que de telles améliorations n'ont jamais été observées au cours de l'ictère congénital.

Caractères différentiels des ictères acquis et congénitaux

L'étude de l'évolution des ictères hémolytiques acquis nous (1) a permis de mettre en évidence le principal caractère différentiel de cette affection avec l'ictère congénital dont d'ailleurs elle se rapproche par tant de points.

En décrivant les ictères acquis, que nous nous trouvions à chaque instant obligés de comparer aux ictères congénitaux, nous avons pu relever certaines dissemblances entre ces deux maladies ; quoique inconstantes ces dissemblances nous avaient déjà permis de différencier, cliniquement et hématologiquement, les ictères acquis des ictères congénitaux les premiers décrits.

Dans l'ictère hémolytique congénital, affection souvent familiale, malgré l'intensité de l'ictère et de la splénomégalie, les malades peuvent mener une vie active ; les symptômes anémiques sont peu accentués, l'hypoglobulie est moyenne et reste sensiblement fixe chez chaque malade ; il semble que l'organisme se soit *adapté* à l'incessante des-

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. méd. des Hôp.*, 9 juillet 1909.

truction globulaire qui commande l'ictère et que la rénovation sanguine compense exactement la déglobulisation.

Avec cette anémie moyenne contraste une fragilité globulaire qui apparaît très accentuée soit avec le sang total, soit avec les hématies isolées ; par contre la fragilité en présence des sérums est très inconstante, jamais l'on n'observe l'auto-agglutination des hématies.

Inversement, au cours des ictères hémolytiques acquis les symptômes anémiques dominent le tableau clinique ; l'instabilité sanguine est longtemps extrême et se traduit par de brusques poussées de déglobulisation, imparfaitement compensées par la rénovation sanguine. Avec cette anémie intense contraste une fragilité globulaire, peu manifeste : elle apparaît bien en présence des sérums, mais au contact des solutions salines, elle semble manquer si on emploie le sang total et ne se montre que si on emploie le procédé des hématies déplasmatisées. L'auto-agglutination des hématies est toujours intense.

De telles différences symptomatiques permettaient déjà de faire des ictères congénitaux et des ictères acquis deux types cliniques bien distincts, mais ces caractères distinctifs ne se montraient pas toujours aussi accusés : l'anémie peut être extrême dans les ictères congénitaux, la résistance globulaire peut se montrer très abaissée dans les ictères acquis.

L'évolution de la maladie, si distincte dans l'un et l'autre cas, est venue achever la différenciation des deux affections : dans l'ictère hémolytique acquis, même après de longues années, même dans les formes les plus graves en apparence, nous avons pu voir rétrocéder progressivement tous les symptômes cliniques, toutes les anomalies sanguines ; rien de tel n'a jamais été observé au cours des ictères congénitaux et, si de légères améliorations peuvent s'y rencontrer, la jaunisse et la splénomégalie persisten

toujours, la fragilité globulaire reste manifeste pendant toute l'existence.

Si de telles différences mais aussi de telles ressemblances s'observent entre les ictères acquis et congénitaux, c'est que le processus hémolytique qui leur donne naissance, engendre dans tous les cas une série de symptômes communs, un véritable *syndrome hémolytique* : mais la *cause* même de ce syndrome doit différer selon les cas, commandant ainsi et les dissemblances symptomatiques et les évolutions différentes de la maladie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique des ictères hémolytiques est basée sur des constatations nécropsiques encore rares.

Minkowski (1) le premier, à l'autopsie d'un malade ictérique et anémique depuis l'enfance, fut frappé de l'intégrité du foie et des voies biliaires ; par contre il insiste sur l'imprégnation pigmentaire des différents organes d'où il conclut à l'origine probablement hématique de cet ictère.

Les observations de Minkowski ont été confirmées par des autopsies plus récentes ; MM. Vaquez et Giroux (2) ont précisé l'histologie pathologique de l'affection en pratiquant l'autopsie d'une malade atteinte d'ictère congénital qui succomba accidentellement après une splénectomie. M. Œttinger (3) a publié la première autopsie d'ictère hémolytique acquis, la mort étant survenue par broncho-pneumonie. Nous-même avec M. Gandy (4) avons rapporté l'autopsie d'une ictérique congénitale morte de fièvre typhoïde.

Enfin MM. Widal et Joltrain (5), MM. Roque, Chalier et Nové-Josserand (6) ont pratiqué les nécropsies de deux cas d'ictères acquis survenus, le premier après des hémor-

---

1. Minkowski. *Congrès de Wiesbaden*, 1900.
2. Vaquez et Giroux. *Soc. médic. des hôp.*, 8 nov. 1907.
3. Œttinger. *Soc. médic. des hôpitaux*, 9 oct. 1908.
4. Gandy et brulé. *Soc. médic. des hôpitaux*, 30 juillet 1909.
5. Widal et Joltrain, 6 nov. 1909.
6. Roque-Chalier et Nové-Josserand. *Province méd.*, 4 sept. 1909.

ragies profuses, le deuxième au cours d'un cancer de l'estomac.

On voit que chez tous ces malades la mort est survenue par suite d'une affection intercurrente et non par les progrès du processus hémolytique.

Tous ces cas quoique de pathogénie diverse puisque les uns sont congénitaux, les autres acquis et que parmi ceux-ci, il en est de secondaires à des affections aussi différentes que l'anémie et le cancer nous montrent des lésions sensiblement identiques. Dans toutes ces autopsies en effet les lésions mises en évidence ne sont que les *conséquences* du processus hémolytique qui, qu'elle qu'en soit la cause, crée des caractères anatomo-pathologiques toujours semblables.

Il est une première constatation d'une importance considérable : jamais l'ictère qui pendant la vie s'accompagnait de lésions sanguines si spéciales, n'a pu à l'autopsie trouver son explication dans une lésion du foie ou des voies biliaires.

Les *voies biliaires* se sont toujours montrées libres de tout obstacle et d'ailleurs pareille constatation a été faite aussi chez le vivant, plusieurs malades ayant subi des interventions chirurgicales et le drainage des voies biliaires n'ayant jamais fait disparaître la jaunisse. Assez souvent la vésicule renferme de la *boue biliaire* ou même des calculs pigmentaires, très friables, secondaires sans doute à la pléiochromie biliaire : la présence de cette boue biliaire explique les douleurs vésiculaires qui apparaissent parfois au cours des ictères hémolytiques.

Le *foie* malgré la longue durée de la maladie, reste toujours sensiblement normal ; les voies biliaires intra-hépatiques ne présentent aucune lésion histologique ; jamais il n'y a de cirrhose, jamais de dégénérescence de la cellule hépatique. Le foie apparaît simplement congestionné, les capillaires gorgés de sang dissociant les travées hépatiques. Presque toujours et surtout dans la zone centro-

lobulaire apparaît, plus ou moins accentuée, une surcharge de pigment ocre.

La *rate* est toujours très augmentée de volume, très congestionnée. Cette congestion, comme l'ont montrée MM. Vaquez et Giroux, prédomine dans les cordons de Billroth : les sinus sont au contraires peu dilatés, mais c'est surtout à leur niveau qu'apparaissent des figures de macrophagie plus ou moins nombreuses. Souvent la rate est le siège d'une surcharge pigmentaire que M. Oettinger a retrouvée dans les ganglions du hile.

Cette *surcharge pigmentaire* ne se retrouve pas seulement dans le foie et la rate mais encore dans le *rein* où elle prédomine surtout dans l'épithélium des tubes contournés. Ce pigment donne les réactions du fer et il s'agit là d'une véritable *sidérose pigmentaire*, sur l'importance pathogénique de laquelle a insisté M. Castaigne (1). D'ailleurs cette surcharge pigmentaire, parfois intense dans tous les organes ; n'est pas toujours aussi accentuée; nous l'avons vu manquer presque complètement.

La *moelle osseuse* se montre toujours, au cours des ictères hémolytiques, en pleine reviviscence : non seulement au niveau des côtes et du sternum, mais encore au niveau de la diaphyse des os longs elle présente l'aspect fœtal : les hématies nucléés et les myélocytes y abondent.

Les principales lésions mises en évidence par l'autopsie de ces ictériques peuvent être considérées comme secondaires au processus hémolytique dont elles prouvent nettement l'existence : la sidérose pigmentaire est liée à une destruction globulaire anormale, la reviviscence de la moelle osseuse traduit une réaction de défense de l'organisme, la congestion splénique, sur la valeur pathogénique de laquelle nous aurons à revenir, nous semble elle aussi pouvoir être considérée comme secondaire à la déglobulisation.

1. Castaigne. *Soc. médic. des Hôpit.*, 15 nov. 1907.

L'anatomie pathologique vient donc, non seulement nous montrer l'intégrité du foie et des voies biliaires, mais encore apporter des arguments importants en faveur de la nature hémolytique de ces ictères. Quant à la cause même de la déglobulisation l'anatomie, pas plus que la clinique, ne nous permet encore de la préciser tant dans les ictères congénitaux que dans les ictères acquis en apparence primitifs.

DIAGNOSTIC

L'étude symptomatique des ictères hémolytiques acquis nous a montré combien était complexe le diagnostic clinique de cette affection.

Essentiellement polymorphes ces ictères revêtent des aspects très divers et selon les malades, et selon les périodes de la maladie : bientôt, et le plus souvent, nous les avons vus simuler un *ictère chronique lithiasique* ; tantôt ils évoluaient à la façon d'un *ictère catarrhal pléiochromique prolongé* ; tantôt ils rappelaient la *cirrhose de Hanot* ; tantôt les symptômes anémiques dominant la scène faisaient penser à une *anémie pernicieuse*.

En outre nous avons vu que ces ictères hémolytiques pouvaient survenir comme de véritables complications au cours des états les plus divers, chez les paludéens, les anémiques, les cancéreux, les syphilitiques, chez le nouveau-né.

Dans tous ces cas, et malgré les diversités évolutives de l'affection, on retrouve il est vrai un tableau symptomatique toujours sensiblement le même : ictère acholurique et urobilinique, sans décoloration des fèces, sans signes d'imprégnation biliaire, ictère accompagné de splénomégalie et de symptômes anémiques intenses ; mais ces particularités cliniques restent insuffisantes pour permettre d'affirmer à elles seules l'origine hémolytique d'un ictère.

Seule l'*hématologie* permet de différencier ces ictères d'origine sanguine des ictères d'origine hépatique, d'ailleurs beaucoup plus fréquents.

Ictères avec résistance globulaire augmentée

Parmi les ictères non hémolytiques il en est dont la formule sanguine est exactement opposée à celle des ictères hémolytiques, tel est le cas particulièrement des *ictères catarrhaux* ; le chiffre des globules rouges y atteint ou même y dépasse la normale, il n'y a pas de leucocytose, pas de signes de réaction myéloïde, ni myélocytes, ni hématies nucléés, pas d'anisocytose, ni de polychromatophilie. Les hématies granuleuses ne dépassent pas les proportions normales. Jamais nous n'avons noté d'auto-agglutination des hématies.

Mais c'est surtout l'étude de la résistance globulaire qui accentue la différence avec les ictères hémolytiques, MM. Vaquez et Ribierre ont en effet montré que dans les ictères la résistance globulaire est en général *augmentée* et cette augmentation de résistance nous a paru presque constante et souvent très accentuée dans les ictères catarrhaux. Tandis que chez les sujets normaux l'hémolyse débute entre 0,48 et 0,42, nous avons vu dans la majorité des cas d'ictères catarrhaux que nous avons pu étudier la teinte jaune n'apparaître qu'entre 0,42 et 0, 40, la teinte rose entre 0,38 et 0,34. Dans un cas même l'hémolyse ne débutait qu'à 0,34 pour devenir intense à 0,26. Comme toujours, en dehors des ictères hémolytiques, l'hémolyse débutait dans les mêmes solutions avec le sang total qu'avec les hématies isolées.

Indépendamment de l'ictère catarrhal nous avons retrouvé cette augmentation de résistance globulaire au cours de quelques autres ictères ; elle se montrait très nette dans un ictère par obstruction calculeuse du cholédoque et dans un ictère par foie cardiaque.

Dans tous ces cas la formule hématique était donc exactement inverse de celle des ictères hémolytiques.

Ictères avec résistance globulaire normale

L'augmentation de la résistance globulaire, qui apparaît si nettement au cours des ictères catarrhaux, nous a paru au contraire exceptionnelle dans les autres ictères hépatiques : chez de nombreux malades, ictériques par suite des causes les plus variées, nous avons trouvé la résistance globulaire très sensiblement normale, l'hémolyse débutant entre 0,48 et 0,44.

Il en était ainsi dans un cas d'ictère catarrhal, un cas d'ictère pléichromique chez un alcoolique, un cas d'ictère par foie cardiaque, 4 cas d'ictères secondaires à des cancers du foie ou des voies biliaires, un cas d'obstruction calculeuse du cholédoque, un cas d'ictère par angiocholite chez une lithiasique, un cas d'ictère infectieux typhique, un cas d'ictère infectieux pneumococcique, deux cas d'ictère grave, deux cas d'ictère chloroformique (5e et 8e jour). Nous avons retrouvé encore cette résistance globulaire normale chez 5 cholémiques et dans 12 cas d'ictères accompagnés d'anémie.

Si la résistance globulaire, normale chez ces malades, rendait moins évidente que dans les ictères à résistance augmentée, l'opposition avec la fragilité globulaire des ictères hémolytiques, les autres caractères du sang permettaient une facile différenciation : dans tous ces cas nous avons noté en effet l'absence d'anémie et de réaction médullaire, l'absence d'hématies granuleuses et d'autoagglutination.

Ictères avec anémie. — Mais il est une autre catégorie d'ictères d'origine hépatique qui par leur formule sanguine semblent se rapprocher beaucoup des ictères hémolytiques acquis. Dans ces cas relativement fréquents (nous avons pu en réunir 14 cas en moins de deux ans) l'examen du sang montre une *anémie* globulaire parfois intense, anémie qui s'accompagne presque constamment de *signes de réaction médullaire* plus ou moins accentués, d'appa-

rition dans la circulation d'*hématies granuleuses* en proportions anormales.

Cette association de l'ictère et de l'anémie peut ressortir aux causes les plus variées ; nous l'avons notée dans un cas d'ictère chloroformique au deuxième jour, dans un ictère par foie cardiaque, mais elle nous a paru surtout fréquente dans les ictères chroniques qui surviennent au cours des cirrhoses hépatiques, chez des sujets en général cachectisés, présentant des signes d'insuffisance hépatique plus ou moins intenses, liés à la dégénérescence graisseuse du foie. Chez de tels malades la jaunisse plus ou moins foncée s'accompagne d'une formule sanguine très spéciale : le nombre des globules rouges oscille autour de 3 millions, la leucocytose est de règle, souvent apparaissent en faibles proportions dans le sang des éléments de la série myéloïde ; les hématies granuleuses se montrent en proportions anormales 1, 2 et jusque 4 0/0 ; ce sont là évidemment des proportions beaucoup moindres que celles que l'on trouve dans la majorité des cas d'ictère hémolytique acquis, mais nous avons vu que même au cours de ceux-ci les hématies granuleuses pouvaient rester peu abondantes.

Dans la grande majorité de ces cas d'ictères non hémolytiques mais cependant accompagnés d'anémie, le phénomène de l'auto-agglutination des hématies faisait défaut, mais il n'en a pas toujours été ainsi :

Au cours d'un ictère avec hépatomégalie observé chez une asystolique de soixante-dix ans, un examen de sang pratiqué deux jours avant la mort montrait une anémie à 4.040.000, une résistance globulaire normale et 3 0/0 d'hématies granuleuses : l'auto-agglutination des hématies, recherchée deux jours de suite à plusieurs reprises, s'est toujours montrée presque instantanée et remarquablement intense.

Les caractères du sang, en général si distincts au cours des ictères hémolytiques et des ictères hépatiques, peuvent donc parfois se rapprocher singulièrement, les ictères d'o-

rigine hépatique pouvant s'accompagner non seulement d'hypoglobulie avec réaction myéloïde et d'hématies granuleuses, mais encore, quoique exceptionnellement, d'auto-agglutination des hématies. Dans ces cas même persiste un caractère différentiel primordial, l'absence de fragilité globulaire.

Par ailleurs si dans ces cas d'ictère avec anémie la résistance globulaire ne s'est jamais montrée abaissée, elle ne nous a paru qu'exceptionnellement augmentée (2 cas sur 14). Le plus souvent nous l'avons trouvée normale et nos résultats diffèrent en ce point encore de ceux obtenus par M. Ribierre (1), qui avait observé que le simple ictère chronique par rétention semble moins augmenter la résistance globulaire que l'ictère dans l'évolution duquel interviennent les phénomènes *d'insuffisance hépatique*.

En résumé l'étude du sang dans les ictères hépatiques nous montre tantôt, et surtout dans l'ictère catarrhal, des caractères exactement opposés à ceux des ictères hémolytiques : pas d'anémie, résistance globulaire *augmentée* : tantôt, et plus fréquemment croyons-nous, pas d'anémie mais résistance globulaire *normale* ; tantôt enfin, et surtout chez les cachectiques, l'anémie existe et s'accompagne de granulation des hématies, mais la résistance globulaire reste invariablement normale, tandis qu'elle est toujours, au moins momentanément, diminuée dans les cas les plus frustes d'ictère hémolytique acquis.

Parmi les ictères hépatiques il en est certains qui se rapprochent beaucoup des ictères hémolytiques et dont la pathogénie a été particulièrement discutée ; ce sont la *cholémie* et les *ictères infectieux splénomégaliques* de M. Hayem dont seule l'étude hématologique permet de préciser les rapports avec les ictères d'origine sanguine.

1. Ribierre. Thèse de Paris, 1903.

Cholémie

M. Gilbert et ses élèves ont appelé *cholémiques* certains sujets, subictériques depuis leur enfance et dans la famille desquels existent de nombreux antécédents biliaires. M. Gilbert (1) a semblé penser que chez tout cholémique existait un processus hémolytique atténué : telle n'est pas notre opinion. Sans doute parmi les malades que cliniquement on considère comme des cholémiques, il en est que l'examen hématologique permet de ranger parmi les ictères hémolytiques congénitaux (2), mais, ces cas exceptionnels étant mis à part, le type clinique décrit par M. Gilbert n'en subsiste pas moins sans que dans sa pathogénie intervienne la fragilité globulaire.

Dans ces cas de cholémie les caractères du sang sont tout différents de ceux que l'on trouve dans les ictères hémolytiques : le nombre des globules rouges est normal, parfois même augmenté : il n'y a pas de signes de réaction médullaire, pas d'hématies granuleuses en quantité anormale : jamais n'existe de fragilité globulaire.

Il en était ainsi chez un malade atteint d'ictère acholurique congénital dont M. Widal avait rapporté l'observation avec M. Ravaut (3) et qu'il a pu revoir avec M. Abrami (4) : il en était ainsi chez deux autres cholémiques que nous avons observés avec MM. Widal et Abrami (5), chez deux autres encore que nous avons étudiés dans le service de M. Le Gendre.

Ainsi si cliniquement les sujets cholémiques se rapprochent par bien des points des ictères hémolytiques congénitaux, l'hématologie montre que les deux affections sont bien différentes.

---

1. Gilbert, Lereboullet et Herscher. *Soc. médic. des Hôpit.*, 15 nov. 1907.
2. Le Gendre et Brulé. *Soc. médic. des hôpit.*, 22 janv. 1909.
3. Widal et Ravaut. *Soc. médic. des hôpit.*, 21 nov. 1902.
4. Widal et Abrami. *Soc. médic. des hôpit.*, 8 nov. 1907.
5. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. méd. des hôpit.*, 29 nov. 1907.

MM. Cade et Chalier (1) admettent cependant des formes de passage entre l'ictère hémolytique et la cholémie : dans une famille d'ictériques ils trouvèrent chez 3 sujets une anémie intense avec réaction myéloïde et hématies granuleuses ; chez un autre au contraire il existait bien de l'anémie et des hématies granuleuses mais la résistance globulaire était normale.

Ictère infectieux splénomégalique Type Hayem

Quant aux cas d'ictères infectieux chroniques splénomégaliques décrits par M. Hayem (2), cas qui, cliniquement, reproduisent tout le tableau habituel aux ictères hémolytiques, ils ne semblent pas non plus pouvoir en être différenciés par l'hématologie. Un des malades de M. Hayem, revu par MM. Vaquez et Giroux (3), présentait une anémie très marquée, une fragilité globulaire très nette, l'hémolyse initiale apparaissant à 0,64. D'ailleurs M. Hayem (4), lui-même, tout en n'admettant pas la nature hémolytique de ces ictères, a signalé chez un de ses malades, revu depuis les travaux de M. Chauffard, une diminution très accentuée de la résistance globulaire.

Quelle que soit dans ces cas la cause même de l'ictère, qu'on le rapporte à une lésion du foie ou à une destruction globulaire, les ictères infectieux splénomégaliques semblent donc, et par la clinique, et par l'hématologie, exactement superposables aux faits que nous décrivons sous le nom d'ictères hémolytiques. C'est donc M. Hayem le premier qui a nettement isolé ce type clinique si spécial, tout en interprétant autrement la pathogénie.

---

1. Cade et Chalier. *Soc. médic. des hôpitaux de Lyon.*, 10 nov. — 1908.
2. Hayem. *Presse médicale*, 9 mars 1898.
3. Vaquez et Giroux. *Soc. médic. des hôpit.* 9 nov. 1907.
4. Hayem. *Soc. médic. des hôpit.*, 24 janv. 1909.

L'étude hématologique des ictères hémolytiques acquis, la comparaison du sang de ces malades avec celui d'autres ictériques nous permet maintenant de préciser la valeur diagnostique des différents stigmates hématiques de cette affection.

L'anémie malgré ses caractères si spécieux n'est pas un signe différentiel absolu entre les ictères hémolytiques et les ictères hépatiques, puisqu'elle peut assez fréquemment se retrouver au cours de ceux-ci aussi accentuée que dans certains ictères d'origine sanguine.

Les *hématies granuleuses*, que l'expérimentation nous a appris à considérer comme secondaires à l'hypoglobulie, se retrouvent en effet plus ou moins abondantes dans toute anémie quelle qu'en soit la cause. Particulièrement nombreuses dans les ictères par destruction globulaire elles peuvent aussi apparaître au cours des ictères hépatiques si ceux-ci s'accompagnent d'anémie ; dans ces cas, il est vrai, leur proportion reste en général faible, ne dépasse pas 3 à 4 0/0, mais au cours des ictères hématologiques acquis une telle proportion peut, nous l'avons vu, ne pas se trouver dépassée. La recherche des hématies granuleuses n'en garde pas moins une grande importance pratique, l'examen extemporané d'une simple goutte de sang permettant de préjuger, si les granulations sont abondantes, de la nature particulière d'un ictère, avant même que l'on ait pratiqué la recherche plus longue et plus délicate de la résistance globulaire.

L'auto-agglutination des hématies nous semble avoir une valeur diagnostique déjà plus grande et être une réaction plus spécifique des ictères hémolytiques acquis. Toujours absente au cours des ictères congénitaux, elle semble au contraire de règle dans les ictères acquis primitifs ; toujours intense et facile à mettre en évidence elle persiste alors même que chez le malade en voie d'amélioration tous les autres stigmates sanguins se sont peu à peu estompés et la persistance de ce phénomène au milieu des

symptômes si frustes des ictères acquis en rétrocession peut lui donner une particulière importance :

Ainsi nous avons observé avec M. Le Gendre (1) une malade depuis plusieurs mois ictérique et surtout anémique. Lorsque nous pûmes pratiquer l'examen du sang, la malade, améliorée par le repos, n'était plus qu'un peu ictérique ; l'anémie persistait cependant intense 1.125.000, malgré les symptômes de rénovation sanguine ; mais la proportion d'hématies granuleuses ne dépassait pas 3 0/0, la résistance globulaire ne se montrait qu'à peine diminuée ; l'hémolyse débutant à certains jours à 0,50 avec le sang total comme avec les hématies isolées, débutant à d'autres jours à 0,48 avec le sang total, mais déjà à 0,52 avec les hématies déplasmatisées. L'épreuve des sérums était négative.

Mais à chaque examen nous étions frappés de l'intensité de l'auto-agglutination qui en dix à quinze minutes apparaissait très nette macroscopiquement.

La persistance de ce stigmate très particulier nous portait à penser, malgré la rareté des hématies granuleuses, malgré l'impossibilité de mettre nettement en évidence la fragilité globulaire, que nous étions bien en présence d'un ictère hémolytique acquis, mais que, hématologiquement comme cliniquement, le malade était dans une de ces périodes d'amélioration pendant lesquelles la fragilité globulaire diminue.

L'évolution de la maladie vint, en effet, confirmer cette hypothèse, et, à la suite d'une fatigue, la malade ayant eu une légère poussée d'ictère, nous vîmes la résistance globulaire tomber à 0,56 avec les hématies déplasmatisées tandis qu'elle restait normale avec le sang total.

La présence de l'auto-agglutination des hématies avait donc présenté dans ce cas une particulière importance diagnostique.

La valeur de ce phénomène n'est cependant pas absolue : il peut manquer au cours des ictères hémolytiques

1. Le Gendre et Brulé. *Soc. méd. des Hôpit.*, 22 janvier 1909 (Voir l'observation p. 27).

secondaires (1) ; enfin, inversement, s'il est absent dans l'immense majorité des cas d'ictère non hémolytique, nous avons cependant pu l'observer avec une grande netteté dans un ictère par foie cardiaque, peu de jours avant la mort (2).

Aucun de ces stigmates hématiques : anémie, hématies granuleuses, auto-agglutination, n'est donc absolument caractéristique des processus hémolytiques ; aucun n'a, à lui seul, une valeur diagnostique absolue, mais leur intensité exceptionnelle au cours des ictères hémolytiques, leur association surtout, qui ne s'observe guère dans d'autres affections, ont déjà une importance considérable et nous permettent de soupçonner la nature toute spéciale des ictères au cours desquels nous les rencontrons.

La *fragilité globulaire* au contraire, quelle qu'en soit l'intensité, qu'elle soit, ce qui est rare, intense et décelable en présence des sérums ou même évidente avec le sang total, qu'elle soit, ce qui est de règle, plus faible et décelable seulement avec les hématies isolées, est bien un stigmate hématologique propre aux ictères hémolytiques : jamais elle n'apparaît au cours des ictères hépatiques, ceux-ci s'accompagnant d'une résistance globulaire normale ou parfois augmentée.

Mais ce stigmate hématique, le seul pathognomonique de l'origine hémolytique d'un ictère, n'est pas aussi facile à mettre en évidence à toutes les périodes de la maladie : A la période d'état les globules se montrent fragiles en présence des sérums étrangers et des sérums hémolytiques expérimentaux, fragiles en présence des solutions salines si l'on a soin d'employer le procédé des hématies déplasmatisées ; mais, à mesure que le processus hémolytique se fait moins intense la résistance globulaire se rapproche de la normale : il vient un moment où le procédé des

1. WIDAL et JOLTRAIN. *Soc. méd. des Hopit.*, 6 nov. 1908.
2. Voir p. 31

hématies déplasmatisées, qui est cependant le mode de mesure de la résistance globulaire le plus sensible que nous possédions encore, semble devenir trop grossier pour permettre de mesurer une fragilité globulaire devenue minime, et, tandis que la déglobulisation semble encore persister, entretenant un ictère léger, la résistance des hématies est redevenue sensiblement normale, quel que soit le procédé de mesure employé.

Fragilité globulaire en dehors de l'ictère hémolytique. — Rapports de l'ictère hémolytique et des anémies pernicieuses

Cette fragilité globulaire, dont l'importance diagnostique est telle, puisque elle n'apparaît dans la jaunisse que lorsque celle-ci est liée à un processus spécial de déglobulisation, est-elle propre à l'affection que nous décrivons ? ne peut-elle se retrouver indépendamment du syndrome ictérique ? En d'autres termes, n'existe-il pas des *anémie par fragilité globulaire* qui ne s'accompagnent pas de jaunisse ?

Il semble qu'au cours de certaines anémies graves, et indépendamment de tout ictère, la résistance globulaire puisse être abaissée.

Déjà signalée en 1893 par Maragliano et Castellino, puis par Biélonovsky, la fragilité globulaire au cours des *anémies pernicieuses* a été étudiée plus récemment par M. Veyrassat. Cet auteur rapporte quatre observations, dans lesquelles la fragilité globulaire est assez accentuée. D'ailleurs, parmi ces quatre observations, il semble bien que la première au moins soit un cas très analogue à ceux que nous étudions sous le nom d'ictère hémolytique acquis ; il s'agissait d'une malade atteinte, depuis trois ans, d'ictère jaune paille, devenant brusquement plus foncé,

s'accompagnant de troubles digestifs et d'anémie intense.

Récemment MM. Teissier, Cade et Roubier signalent une fragilité à 0,54 avec les hématies déplasmatisées, dans un cas de purpura infectieux, chez une femme enceinte.

MM. Ehni et Alexeief, dans trois cas d'anémie pernicieuse, trouvent la résistance globulaire diminuée, soit seulement avec les hématies déplasmatisées soit même avec le sang total.

Cette fragilité globulaire est loin d'être la règle au cours des anémies graves et même pernicieuses. Nous avons pu examiner le sang de nombreux malades atteints d'anémies intenses et d'origines diverses (tuberculose, hémorragies abondantes, anémies pernicieuses de la puerpéralité ou du mal de Bright) et nous avons toujours dans ces cas trouvé une résistance globulaire normale. Sur huit cas d'anémies graves au cours de néoplasmes gastriques nous avons cependant trouvé une fois la résistance globulaire diminuée (1).

Il s'agissait d'un homme âgé atteint de cancer du pylore et arrivé au dernier degré de la cachexie. L'examen hématologique décelait une anémie intense, 1,125.000 globules rouges, des signes de réaction médullaire (myélocytes ; hématies nucléées en forte proportion), près de 2 0/0 d'hématies granuleuses. La résistance globulaire mesurée avec le sang total semblait normale (H1 = 0,48), mais en employant le procédé des hématies déplasmatisées, on voyait l'hémolyse initiale apparaître déjà à 0,54 ; il existait donc de la fragilité globulaire nette, quoique faible.

---

1. La résistance globulaire, au cours des *néoplasmes gastriques*, a été depuis longtemps étudiée par d'autres méthodes que celle d'Hamburger, que nous employons.

M. Malassez, MM. Maragliano et Castellino ont trouvé la résistance globulaire diminuée, dans les cancers de l'estomac.

Plus récemment, en 1902, M. Veyrassat a repris ces recherches et a trouvé dans trois cas la résistance globulaire normale ou un peu augmentée.

M. Viola puis MM. Vaquez et Laubry ne notent pas non plus de diminution de résistance dans les cancers.

Ce fait est particulièrement intéressant à rapprocher de l'observation récente de MM. Roque, Chalier et Nové-Josserand qui ont vu apparaître un ictère par fragilité globulaire au cours d'un cancer de l'estomac.

Il semble en effet que le processus particulier de déglobulisation, dont la fragilité globulaire est pour nous l'indice, puisse, selon son mode d'action, s'accompagner ou non d'ictère ; il semble que le syndrome ictérique qui, le plus souvent, résulte de ce mode d'hémolyse puisse manquer et qu'il y ait des anémies graves par fragilité globulaire qui restent anictériques. Cliniquement tous les intermédiaires peuvent s'observer entre les ictères hémolytiques acquis et certaines anémies splénomégaliques ne s'accompagnant pas d'ictère, mais présentant une formule sanguine exactement identique à celle des ictères hémolytiques. C'est un de ces cas d'ictères hémolytiques frustes, formant le passage avec certaines anémies splénomégaliques que MM. Armand Delille et Feuillié (1) ont pu observer chez une fillette de douze ans : la malade, très anémiée (2 millions de globules rouges), présentait une grosse rate : on comptait 18 0/0 d'hématies granuleuses et l'hémolyse débutait déjà à 0,84 : l'ictère cutané manquait mais il existait une légère cholémie.

Il semble donc exister des anémies graves s'accompagnant de fragilité globulaire, mais ces faits paraissent exceptionnels et on peut, au contraire, considérer une résistance globulaire *normale* comme de règle au cours des anémies graves ou pernicieuses. Cette absence de fragilité globulaire est même un phénomène important qui différencie ces deux affections sanguines si voisines : l'ictère hémolytique acquis et l'anémie pernicieuse. Dans l'un et l'autre cas les symptômes cliniques dominants peuvent être les mêmes, les formules sanguines sont très analo-

1. Armand Delile et Feuillié. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 5 février 1909.

gues : hypoglobulie intense avec valeur globulaire supérieure à l'unité, leucocytoses, symptômes de réaction médullaire, polychromasie et anisocytose, — mais, tandis que dans les ictères hémolytiques la fragilité globulaire est de règle, elle semble au contraire manquer dans la grande majorité des anémies pernicieuses : elle faisait défaut dans les 2 cas examinés récemment par M. Karl Ritter v. Stejskal, la résistance des hématies restant normale tant en présence des solutions salines que de nombreux agents hémolytiques.

Ce symptôme différentiel offre une particulière importance, puisque ces deux affections sanguines, si voisines par leurs symptômes cliniques et leur formule hématique, diffèrent totalement de pronostic : l'anémie pernicieuse étant le plus souvent mortelle, l'ictère hémolytique s'améliorant et souvent guérissant malgré l'aspect de haute gravité qu'il peut revêtir.

Ictères hémolytiques par action plasmatique
Ictères hémolysiniques

Les ictères d'origine sanguine dont nous poursuivons l'étude sont, nous venons de le voir, caractérisés essentiellement par un stigmate hématique : *la fragilité globulaire*. C'est la lésion du globule lui-même qui semble être à la base du processus hémolytique, le plasma au contraire, se montre dépourvu d'activité hémolytique : mais tous les ictères hémolytiques ne sont pas de même pathogénie.

Nous avions montré avec MM. Vidal et Abrami que l'hémolyse pouvait ressortir à deux processus : soit à la fragilité du globule, soit à la toxicité du plasma ; des faits cliniques sont venus ultérieurement prouver que ces deux modes d'hémolyse pouvaient aboutir à l'ictère et que, à côté des ictères par fragilité globulaire, pouvaient s'observer des ictères liés à la présence d'*hémolysines* dans le sérum et dans lesquels la résistance globulaire reste normale. Ce sont ces faits, encore exceptionnels, que MM. Chauffard et Troisier ont proposé d'appeler : *ictères hémolysiniques* (1).

La malade chez laquelle MM. Chauffard et Troisier (2) ont pu étudier ce processus ictérigène si spécial présentait une anémie intense apparue à la suite de métrorragies et s'accompagnait d'un léger subictère.

Sa résistance globulaire était absolument normale, mais le sérum présentait des propriétés toutes particulières : sans action sur les globules de la malade elle-même, il hémolysait

---

1. A cette classe peut-être faut-il rattacher un cas étudié par M. Tixier (*Soc. de Biol.*, 11 janvier 1908) ; l'ictère, apparu chez un enfant à la suite d'une destruction globulaire intense, ne s'accompagnait pas de fragilité globulaire appréciable ; l'étude des propriétés hémolysantes du sérum ne put être effectuée.

2. Chauffard et Troisier. *Soc. Méd. des Hôp.*, 10 juillet 1908.

au contraire fortement les globules rouges d'autres sujets : ces propriétés isohémolytiques du sérum disparaissaient par chauffage à 56 degrés, mais reparaissaient si au sérum chauffé on ajoutait quelques gouttes d'un sérum normal frais : il s'agissait donc d'une *isosensibilisatrice* ; celle-ci pouvait se fixer fortement sur les globules rouges puisque des lavages répétés les laissaient sensibilisés.

MM. Quénu et Küss (1) rapportent à une pathogénie sensiblement identique certains ictères fugaces apparaissant après la narcose chloroformique. Dans ces jaunisses la résistance globulaire demeure toujours normale, mais des examens de sang pratiqués dès l'apparition de l'ictère montrent une diminution considérable des globules rouges et font voir que le sérum est hémolytique *in vitro* pour la plupart des hématies mises à son contact. Dans ces cas l'ictère paraît dû à une destruction globulaire passagère liée aux propriétés hémolysantes du sérum chargé de chloroforme (2).

Le processus de déglobulisation, qui dans les anémies hémolysiniques aboutit à l'ictère, semble se rapprocher sensiblement de celui qui cause les crises d'hémoglobinurie paroxystique (3) ; dans l'un et l'autre cas la résistance des globules reste normale, tandis que le sérum présente des propriétés hémolytiques faciles à mettre en évidence *in vitro*.

On sait, d'ailleurs, qu'à la suite de crises prolongées d'hémoglobinurie peut apparaître l'ictère, celui-ci, par sa pathogénie, semblant se rapprocher beaucoup des ictères hémolysiniqués.

1. Quénu et Kuss. *Soc. de Chir.*, 4 novembre 1908.

2. Récemment MM. Chevrier, René Bénard et Sorrel (*Soc. de Biol.* 27 novembre 1909) ont trouvé au cours des cholémies post-chloroformiques tantôt une diminution de résistance globulaire immédiate et transitoire, tantôt une augmentation qui n'apparaît qu'après quelques jours.

3. MM. Chauffard et Troisier (*loc. cit.*) font cependant remarquer qu'il existe quelques différences entre ces deux processus hémolytiques.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

On sait, depuis longtemps, que l'injection à l'animal, de certains poisons du sang, corps chimiques ou sérums hémolytiques, amène rapidement l'apparition d'ictères intenses.

Nous nous sommes demandé avec MM. Widal et Abrami si ces ictères hémolytiques expérimentaux se rapprochaient de ceux que nous avions pu observer chez l'homme ; si l'on y retrouvait les mêmes stigmates hématologiques : anémie, hématies granuleuses, fragilité globulaire.

A priori l'on pourrait croire que ces ictères hémolytiques expérimentaux se différenciaient des ictères humains puisqu'ils étaient dus au passage dans le sang d'une substance hémolysante · on devait presque s'attendre à devoir, après l'étude du sang, les ranger dans la classe des ictères par action plasmatique, bien plus que dans celle des ictères par fragilité globulaire. Il était logique de penser que le sérum devenu toxique, puisqu'il charriait des substances hémolysantes, attaquait les hématies de résistance normale, tout comme cela se passe en clinique humaine, dans l'hémoglobinurie paroxystique et les ictères hémolysiniques.

Déjà, cependant, Lapicque et Vast, étudiant par une méthode d'ailleurs peu clinique la résistance globulaire chez le chien intoxiqué par la toluylène-diamine, avaient pu déceler de la fragilité globulaire.

Reprenant ces expériences avec MM. Widal et Abrami (1), nous avons cherché à étudier les caractères du sang dans les ictères hémolytiques produits chez l'animal ; nous avons effectué ces expériences sur le chien (le lapin, ne faisant pas d'ictère après injection hémolysante).

Comme substance hémolytique et après avoir essayé plusieurs corps nous nous sommes arrêtés à la toluylène-diamine, qui nous a donné des résultats constants et faciles à graduer. Injectant dans le péritoine du chien des doses plus ou moins fortes de toluylène diamine, nous avons pu faire apparaître des ictères d'intensité variable, tantôt suraigus et entraînant rapidement la mort, tantôt moins intenses et permettant la survie de l'animal ; dans tous les cas nous avons retrouvé dans le sang de ces animaux tous les caractères hématiques que nous avons déjà notés dans les ictères hémolytiques humains.

Tandis qu'un ictère intense des muqueuses apparaissait, que le sang et les urines se chargeaient de pigments biliaires, le nombre des globules rouges s'abaissait brusquement : rapidement apparaissaient les symptômes de réaction médullaire : myélocytes, hématies nucléées, souvent aussi de l'éosinophilie : les hématies granuleuses se montraient en proportions considérables (jusqu'à 65 0/0).

L'hémolyse s'est toujours produite par un processus identique aux ictères hémolytiques humains : le sérum était inactif, dénué de propriétés hémolysantes, par contre la fragilité globulaire était constante, tantôt évidente avec le sang total, tantôt perceptible seulement avec les hématies isolées, sans que d'ailleurs le degré de cette fragilité soit exactement proportionnel à l'intensité de l'ictère.

Le phénomène de l'auto-agglutination des hématies a toujours manqué.

Nous avons pu, en variant les doses de toluylène injec-

1. Widal, Abrami et Brulé. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 29 nov. et 13 déc. 1907.

tées, produire tantôt des ictères intenses, rapidement mortels, tantôt des ictères chroniques, persistant longtemps après la dernière injection hémolysante, puis disparaissant peu à peu tandis que tous les stigmates sanguins rétrocédaient et que le sang redevenait normal.

Par comparaison nous avons avec M. Küss provoqué chez le chien des ictères par rétention en réséquant le cholédoque : les caractères du sang se sont chez ces animaux montrés en tous points comparables à ceux des ictères humains d'origine hépatique ou biliaire : jamais d'anémie ni d'hématies granuleuses, résistance globulaire normale ou augmentée.

PATHOGÉNIE

Origine hémolytique de l'ictère

L'étude hématologique des ictères hémolytiques nous a permis de mettre en évidence dans cette maladie des stigmates sanguins bien particuliers. L'anémie, la granulation des hématies, l'auto-agglutination, et surtout la fragilité globulaire sont autant de caractères que l'on ne trouve réunis que dans cette affection.

La symptomatologie, l'évolution de cette maladie viennent autant que l'hématologie nous montrer que ces ictères forment une entité morbide, actuellement bien définie, et méritent d'être distingués des ictères d'origine hépatique les plus communément observés.

Nous les avons désignés sous le nom d'*ictères d'origine hémolytique* et, au cours de cette étude, nous avons cherché à expliquer les caractères si spéciaux du sang, en admettant comme cause de cette maladie une constante destruction globulaire ; l'ictère serait secondaire à celle-ci par transformation en pigments biliaires de l'hémoglobine sans cesse mise en liberté ; quant à cette transformation même de l'hémoglobine elle nous a semblé, avec MM. Widal et Abrami, devoir se produire non pas tant dans le fait qu'indépendamment de cet organe : une telle hypothèse nous a semblé pouvoir expliquer les caractères cliniques si particuliers des ictères hémolytiques.

Sommes-nous ainsi autorisés à voir à la base de ces ictères un processus hémolytique ? C'est ce qui n'a pas été universellement admis, ce que M. Hayem (1) en particulier a contesté et il nous reste à exposer les différents

1. HAYEM. *Soc. médic. des Hôpit.*, 24 janv. 1908.

arguments qui nous semblent cependant justifier la conception de l'origine hémolytique de certains ictères.

Tout d'abord les pathogénies les plus habituelles des ictères ne se retrouvent pas dans les jaunisses que nous venons d'étudier. Ni la clinique, ni l'anatomie pathologique ne permettent de les rattacher à une lésion du foie ou des voies biliaires : *cliniquement* jamais n'apparaît au cours de ces ictères prolongés aucun signe *d'insuffisance hépatique*, ni hypoazoturie, ni glaucurie intermittente, ni glycosurie alimentaire : *l'urobilinurie* est, il est vrai, constante mais on sait bien actuellement que ce n'est nullement un signe d'insuffisance hépatique ; bien au contraire on la considère maintenant comme secondaire à des destructions globulaires anormales ; *anatomiquement* le *foie* se montre toujours indemne, sans trace d'angiocholite, sans trace de cirrhose, les *voies biliaires* extra hépatiques sont toujours perméables ; leur intégrité a pu être observée non seulement sur le cadavre mais encore au cours d'interventions chirurgicales : la boue et les calculs pigmentaires qu'elles peuvent contenir sont une conséquence et non la cause de la jaunisse, celle-ci persistant malgré le drainage des voies biliaires.

Par contre l'importance de la lésion sanguine au cours de ces ictères nous est prouvée et par la clinique et par l'anatomie pathologique.

Cliniquement au syndrome ictérique se superpose toujours un syndrome anémique, la déglobulisation pouvant être telle que la jaunisse passe au second plan et que les malades présentent tous les symptômes de l'anémie pernicieuse. Cette hypoglobulie évolue parallèlement à la jaunisse, augmentant brusquement quand elle s'accroît, rétrocédant quand elle diminue, disparaissant quand l'ictère guérit. Cette hypoglobulie persiste malgré des signes évidents de rénovation sanguine et seule une déglobulisation continuelle peut expliquer ce fait.

Anatomiquement la reviviscence intense de la moelle

osseuse vient nous confirmer la lutte continuelle de l'organisme contre l'anémie qui cependant persiste. Mais surtout l'accumulation, si fréquente dans les différents organes, le foie, la rate, le rein, de pigments présentant souvent les réactions du fer vient nous démontrer à l'évidence que des globules rouges sont continuellement détruits dans l'organisme.

Fragilité globulaire

Ces lésions constantes du sang, ces signes anatomiques de destruction globulaire venant s'opposer à l'intégrité du système hépato-biliaire suffisent déjà à justifier le nom d'*hémolytiques* donné à ces ictères. Faut-il chercher un argument de plus dans l'existence de la fragilité globulaire et sommes-nous en droit de conclure de l'hyporésistance des hématies *in vitro* à leur fragilité dans l'organisme ?

C'est ce que n'admet pas M. Hayem, qui considère la recherche de la fragilité globulaire comme une épreuve tout artificielle ne permettant de préjuger en rien de ce qui se passe *in vivo*.

Sans doute il est impossible de comparer *numériquement* la résistance des hématies à des solutions salines hypotoniques avec leur résistance dans l'organisme à un processus hémolytique dont la nature nous reste inconnue ; ce serait vouloir assimiler trop étroitement deux modes d'hémolyse très différents : l'hémolyse par action physique, par osmo-nocivité, que nous étudions *in vitro* et l'hémolyse d'ordre chimique ou biologique qui doit se produire *in vivo*.

En d'autres termes nous cherchons à connaître expérimentalement le degré de résistance des hématies à un mode de destruction tout autre que celui qu'emploie sans doute l'agent morbide ; nous savons cependant que les différents processus hémolytiques peuvent ne pas léser

d'égale façon le même globule. qu'il n'y a pas parallélisme étroit entre le mode d'action des différents agents globulicides : ainsi nous avons vu par exemple que les hématies des ictères congénitaux, très fragiles en présence des solutions salines, n'hémolysaient au contraire qu'à certains jours en présence de sérums humains ; inversement les hématies des ictères acquis, peu fragiles en présence des solutions salines même aux périodes les plus graves de l'affection, sont alors cependant facilement hémolysées au contact des sérums.

Le mode de mesure d'une lésion par une unité d'un ordre un peu différent nous explique peut-être pourquoi l'hyporésistance des hématies aux solutions salines ne va pas toujours de pair avec la gravité de l'affection, pourquoi par exemple dans les périodes plus graves des ictères hémolytiques acquis la fragilité globulaire semble minime, comparée à celle des ictères congénitaux.

Par ailleurs la valeur pathogénique exacte de cette fragilité globulaire reste encore obscure : elle ne traduit pas évidemment une lésion spécifique, une maladie particulière du globule rouge puisqu'elle se retrouve avec les mêmes caractères non seulement dans les ictères primitifs mais encore dans les ictères secondaires de causes variées, comme ceux des nouveau-nés, des paludiens, des syphilitiques : il n'y faut voir sans doute qu'une lésion toujours la même provoquée dans l'hématie par des agents hémolytiques dissemblables mais dont le mode d'action doit rester toujours sensiblement identique.

Ces réserves étant faites sur la valeur exacte des procédés de mesure de la fragilité globulaire et sur la nature même, de ce phénomène il n'en est pas moins impossible de le considérer comme tout artificiel, comme le fait M. Hayem. En effet ce n'est pas seulement aux solutions salines que les globules de ces malades se montrent hyporésistants, c'est encore aux substances chimiques, aux hémolysines d'origine animale ou microbienne, aux sérums hémolytiques

expérimentaux, aux sérums humains normaux même. Il faut bien admettre que chez ces malades certains globules sont lésés de façon toute spéciale puisqu'ils deviennent plus faciles à détruire que les globules témoins et cela quelles que soient la nature et le mode d'action de l'agent hémolytique employé.

D'ailleurs, qnand bien même cette hyporésistance des hématies pourrait être considérée comme un phénomène artificiel, elle n'en resterait pas moins très particulière aux ictères d'origine sanguine, ne s'observant jamais que dans ces cas si spéciaux, ou, plus rarement, dans certaines anémies de pathogénie sans doute très voisine. Au cours des ictères hémolytiques, l'expérimentation nous prouve que l'hyporésistance des hématies apparaît dès qu'apparaissent l'anémie et l'ictère, la clinique nous montre que la fragilité globulaire persiste tant que l'ictère est intense, qu'elle disparaît quand l'ictère rétrocède.

Nous sommes donc en droit de voir dans l'hyporésistance des hématies une preuve de plus en faveur de l'origine sanguine de ces ictères, de considérer la fragilité des globules *in vitro* comme correspondant à une lésion des globules dans l'organisme, lésion qui, quelles qu'en soient la cause et la nature, explique la déglobulisation.

Hémolyse, hémoglobinurie et ictère

Malgré tous ces faits qui montrent l'intensité de la déglobulisation au cours de ces ictères: M. Hayem n'en admet pas l'origine sanguine. Pour M. Hayem, en effet, la destruction globulaire n'aboutit *in vivo* qu'à un symptôme : *l'hémoglobinhémie* et jamais en pareil cas on ne retrouve ni ictère cutané ni pigments biliaires dans le sang.

M. Hayem reconnaît cependant que chez les malades atteints d'hémoglobinurie paroxistique il existe bien parfois une coloration jaune de la peau, mais il s'agirait alors d'une pigmentation spéciale et non d'un ictère vrai.

Il nous semble que, bien au contraire, la clinique et l'expérimentation démontrent à l'évidence les rapports étroits qui unissent l'hémoglobinurie et l'ictère vrai. Cliniquement l'apparition d'ictère *vrai* au décours de crises d'hémoglobinuries prolongées est démontrée par de nombreuses observations ; nous avons vu qu'il s'agissait probablement là d'ictères par toxicité du plasma, très voisins des ictères *hémolysiniques* ; mais, au cours même des ictères hémolytiques par *fragilité globulaire*, de véritables crises d'hémoglobinurie ont été parfois observées (Bettmann (1), Chauffard et Troisier (2) : *expérimentalement* d'ailleurs il est facile d'établir les rapports de l'hémoglobinurie et de l'ictère : MM. Lesné et Ravaut, étudiant l'hématolyse chez l'animal, ont démontré que, selon la quantité plus ou moins forte de substance hémolytique injectée, on observe, soit l'hémoglobinurie, soit la cholurie, soit l'urobilinurie. L'hémoglobinurie succède à l'hémolyse massive, la cholurie à l'hémolyse moyenne, l'urobilinurie à l'hémolyse minime.

Vast a montré, lui aussi, la coïncidence de l'hémoglobinémie et de l'ictère chez l'animal. Nous avons nous-mêmes, en reprenant ces expériences, observé chez un chien, vingt-quatre heures après injection intra-péritonéale de 1 gr. 50 de toluylène-diamine, un ictère intense, coïncidant avec une forte hémoglobinémie ; après trois jours environ, l'ictère cutané et muqueux restant très foncé, l'hémoglobinémie disparut, tandis qu'une forte réaction de Gmelin persistait dans le sérum.

Hémolyse et ictère semblent donc deux phénomènes très voisins : ils succèdent l'un et l'autre à la destruction globulaire, quelle qu'en soit d'ailleurs la cause ; ils apparaissent en effet aussi bien, que l'hémolyse soit due à l'action destructive du plasma ou à la fragilité des globules.

1. Bettmann. *Münch. medic. Wochen*, 5 juin 1900.
2. Chauffard et Troisier. *Soc. méd. des Hôp.*, 30 oct. 1908.

Secondaires l'un et l'autre à la déglobulisation, hémoglobinurie et ictère ne se montrent pas cependant dans les mêmes conditions, ne coïncident pas fréquemment en clinique : c'est en effet que l'apparition tantôt de l'un, tantôt de l'autre de ces phénomènes semble commandée par un mode d'action différent du processus hémolytique : l'hémoglobinurie semble correspondre à une destruction globulaire intense et fugace, l'ictère au contraire semble correspondre à une déglobulisation peu intense mais prolongée (1).

Ainsi, au début d'une crise d'hémoglobinurie, causée par refroidissement, on peut constater le laquage du sérum, l'hémoglobine des globules détruits étant mise en liberté, mais cette hémoglobinémie n'est que momentanée ; elle disparaît si rapidement que pendant longtemps même elle était passée inaperçue, faisant croire à l'origine rénale de l'hémoglobinurie. C'est là un type de destruction globulaire brusque et massive : l'hémoglobine mise en liberté est rapidement éliminée par le rein, elle ne séjourne pas dans l'organisme et n'a pas le temps d'y subir de transformations.

Il en est tout autrement dans les ictères hémolytiques : la destruction globulaire y est continue et sans doute moins intense : l'hémoglobine mise en liberté dans l'organisme a le temps de s'y transformer en pigments biliaires qui s'accumulent dans les tissus ; mais que, même dans ces cas, la déglobulisation se fasse plus intense et plus brusque, l'hémoglobine sera éliminée en nature ; l'hémoglobinurie apparaîtra.

Les rapports étroits que l'on retrouve entre l'hémoglobinurie et l'ictère chez les malades que nous étudions apportent donc encore une nouvelle preuve de l'origine hémolytique de ces ictères.

---

1. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. *Arch. des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.

D'ailleurs l'existence même d'ictères secondaires à des destructions globulaires n'est plus à démontrer ; depuis longtemps l'expérimentation a prouvé qu'il était facile de reproduire la jaunisse chez l'animal en recourant à des substances hémolysantes variées (inhalations d'hydrogène arsénié, ingestion de morille rouge, injections d'eau distillée, de toluylène-diamine, etc...). Seul le mode d'action de ces poisons hémolytiques et ictérigènes reste discutable.

Rôle du foie dans l'hémolyse
Biligénie hémolytique locale

Depuis les expériences classiques de Stadelmann, Minkowski, Afanassiew, Naunyn, on admet que, lorsqu'on produit chez l'animal un ictère par destruction globulaire, l'hémoglobine mise en liberté donne naissance, en se transformant dans le foie, à des quantités anormales de pigments biliaires ; la bile, devenue pléiochromique, perd sa fluidité normale et bientôt ne s'écoule plus que difficilement à travers les canaux biliaires intra-hépatiques ; en stagnant elle produit un véritable ictère par rétention relative ; il s'agirait donc là d'un véritable ictère hépatogène, d'un ictère par rétention intra-hépatique secondaire à la pléiochromie biliaire.

Cette explication toute mécanique de la jaunisse (1) ne nous semble pas concorder avec les faits cliniques et expérimentaux. La pléiochromie biliaire, si elle est incontestable, ne semble pas devoir créer un obstacle suffisant, à l'écoulement de la bile. Chez nos chiens intoxiqués par des doses massives de toluylène-diamine, la bile observée, immédiatement après la mort, se montrait hypercolorée, mais très fluide.

1. Widal, Abrami et Brulé. *Arch. des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.

Bien plus, chez une de nos malades atteinte d'ictère hémolytique acquis, nous avons pu observer quotidiennement, les caractères de la bile. Cette malade, atteinte d'un ictère dont l'origine hémolytique avait été méconnue, avait été opérée comme lithiasique et portait à son entrée dans le service de M. Widal une fistule par laquelle s'écoulait chaque jour 5 à 600 grammes de bile. L'écoulement biliaire s'effectuait de façon absolument normale : la bile était remarquablement fluide.

Non seulement, d'après la théorie classique, les ictères par déglobulisation seraient dus à une véritable rétention biliaire intra-hépatique, secondaire à la pléiochromie biliaire, mais encore seul le foie pourrait intervenir pour donner cette pléiochromie biliaire, seule la cellule hépatique serait capable de produire la transformation de l'hémoglobine en bilirubine. Une telle affirmation résulte des expériences de Naunyn, de Minkowski : normalement l'ictère apparaît rapidement chez la poule ou le canard après inhalation d'hydrogène arsénié ; mais si on répète la même expérience après ligature de la veine porte, après extirpation ou destruction du foie l'ictère n'apparaît plus pendant la survie, toujours très courte, de l'animal.

A l'encontre de ces expériences, bien brutales pour permettre de préjuger exactement de ce qui se passe en clinique, il semble démontré actuellement que la transformation de l'hémoglobine en bilirubine peut se faire indépendamment de toute intervention directe de la cellule hépatique.

Au niveau des ecchymoses, dans les foyers hémorragiques anciens, Langhans et Quincke ont trouvé la bilirubine ; Sabrazès et Muratet ont noté la présence d'urobiline dans le liquide céphalo-rachidien de l'hémorragie cérébrale ; M. Froin (1) a montré que la transformation de

1. Froin. — *Gaz. des Hôpitaux*, 18 janv. 1906 ; *Soc. de Biologie*, 6 janv. 1906 ; *Gaz. des Hôpitaux*, 12 nov. 1907.

l'hémoglobine en pigments biliaires s'effectue également dans les épanchements hémorragiques des méninges et de la plèvre (1).

Dès le début de nos recherches sur les ictères hémolytiques nous avons pensé avec MM. Widal et Abrami qu'une telle biligénie extra-hépatique devait s'observer au cours de ces jaunisses si particulières. Cette hypothèse, que nous émettions, nous semblait pouvoir expliquer les caractères si spéciaux de ces ictères d'origine sanguine, caractères qui ne se retrouvent dans aucune variété d'ictère par rétention. Nous avons montré, en effet, que ni au point de vue clinique ni au point de vue hématologique on n'observait dans l'ictère hémolytique aucun symptôme en rapport avec la rétention biliaire, c'est-à-dire la rétention, non pas seulement des *pigments*, mais des autres matériaux de la bile et en particulier des *sels biliaires ;* cliniquement et malgré la longue durée de la maladie, on n'observe jamais aucun de ces symptômes d'intoxication qui semblent surtout dus au passage dans le sang de sels biliaires : le prurit, la bradycardie, l'amaigrissement ; on ne trouve jamais d'acides biliaires dans le sang ou dans les urines. L'examen hématologique, d'autre part, ne nous montre aucun de ces caractères que MM. Rist et Ribadeau-Dumas considèrent comme une accoutumance à l'intoxication par le taurocholate de soude : augmentation de la résistance globulaire, augmentation du diamètre des hématies.

Tout se passe donc chez ces malades comme si les pigments seuls imprégnaient l'organisme, sans intervention aucune des autres principes de la bile, comme s'il s'agis-

1. Depuis nos premières publications de nombreux cas de biligénie hémolytique locale ont été publiés :
Guillain et Troisier. — *Semaine médic.*, 24 mars 1909 ; *Revue de Médecine*, 1909, p. 467. — Widal et Joltrain. — *Soc. de Biologie*, 5 juin 1909. — Widal et R. Bénard. — *Soc. de Biologie*, 12 juin 1909. — Castaigne et Weill. — *Soc. de Biologie*, 19 juin, 1909. — J. Troisier. — *Soc. de Biologie*, 3 juillet 1909. — Guillain et J. Troisier. — *Soc. de Biologie*, 6 novembre 1909.

sait chez eux d'une *cholémie purement pigmentaire*. Ce fait nous paraît très difficile à comprendre si l'on admet que l'ictère est d'origine hépatique et provient d'un reflux de la bile totale au niveau des canaux biliaires ; il s'explique au contraire aisément si l'on pense que l'ictère prend naissance en dehors du foie, par un processus auquel ne participe pas la cellule hépatique.

CAUSES DE LA DESTRUCTION

Quel que soit exactement le lieu de formation des pigments biliaires dans les ictères que nous étudions, qu'ils se forment en partie indépendamment de la cellule hépatique, ou que le foie seul contribue à les former, l'existence dans l'organisme de ces pigments abondants n'en est pas moins secondaire à des destructions globulaires anormales, à un processus hémolytique. Mais quelle est, en dernière analyse, la cause de ces destructions globulaires anormales, la nature du processus hémolytique qui est à la base de la maladie, c'est ce qui nous resterait maintenant à rechercher.

Rôle de la rate

La constance et l'intensité de la splénomégalie au cours des ictères hémolytiques, son augmentation brusque coïncidant avec les crises de déglobulisation devaient tout naturellement attirer l'attention sur la rate et faire chercher à préciser son rôle dans l'hémolyse.

Minkowski dans sa première observation avait émis l'hypothèse que, dans l'ictère hémolytique, la lésion de la rate entraînait une anomalie de destruction du pigment sanguin. Betmann, von Krannhals, se rallièrent à cette théorie splénohémolytique subordonnant l'ictère à une maladie pri-

mitive de la rate ; M. Chauffard insiste, lui aussi, sur le rôle considérable de la rate dans les ictères hémolytiques : Il admet qu'il existe de véritables splénomégalies hémolysantes dont l'ictère congénital est le type le plus complet. Mais à côté de ces faits, où la rate semble intervenir activement et primitivement dans la destruction globulaire, M. Chauffard reconnaît qu'il doit exister des cas dans lesquels la splénomégalie est secondaire, et n'est que la conséquence de destruction globulaire subordonnée à des lésions du plasma. Il en serait ainsi dans l'hémoglobinurie paroxystique, dans les splénomégalies expérimentales après injection d'eau distillée et de poisons chimiques du sang.

Il nous a semblé bien plutôt, avec MM. Widal et Abrami(1) que la splénomégalie des ictères hémolytiques devait, quel que soit le processus de déglobulisation, garder la même valeur pathogénique : elle nous a paru être toujours la *conséquence* et non la *cause* de l'hémolyse.

Les hématies étant déjà attaquées et l'hémoglobine mise en liberté, la rate voit s'exagérer dans des proportions extrêmes son rôle de destruction des globules avariés ; son hypertrophie n'est que secondaire et ne fait que traduire cette suractivité considérable.

Ce qui semble bien prouver que la splénomégalie n'est qu'un phénomène secondaire c'est qu'elle apparaît constamment au cours des processus hémolytiques cliniques et expérimentaux, dans les cas où même aucune lésion primitive de la rate ne peut être incriminée. La splénomégalie est de règle chez l'animal après toute destruction globulaire massive, que celle-ci soit produite par un poison du sang comme la toluylène-diamine ou par un sérum globulicide, ou, plus

---

1. Widal, Abrami et Brulé. *Presse Médicale*, 9 octobre 1907 et *passim*.

simplement, par injection intra-veineuse d'eau distillée. Lesné et Ravaut.) Chez l'homme la splénomégalie est de règle après les grandes crises d'hémoglobinurie paroxystique. Dans tous ces cas la splénomégalie, qui pour M. Chauffard serait de pathogénie différente de la splénomégalie des ictères hémolytiques, s'en rapproche cependant singulièrement et par son mode d'apparition et par son évolution.

Mais, au cours même des ictères hémolytiques la splénomégalie semble garder sensiblement la même intensité, qu'il s'agisse d'ictères en apparence primitifs, dans lesquels on peut soupçonner un processus spléno-hémolytique, ou d'ictères secondaires dans lesquels le processus de déglobulisation apparaît nettement indépendant de toute lésion splénique. Dans l'un et l'autre cas les lésions restent semblables dans les examens histologiques qui ont pu être pratiqués. (Widal et Joltrain, Roque, Chalier et Nové-Josserand.)

Au cours des ictères acquis primitifs les modifications histologiques de la rate n'apportent d'argument important ni pour ni contre la théorie de la spléno-hémolyse : il existe généralement une congestion intense des cordons de Billroth et des figures de macrophagie plus ou moins abondantes dans les sinus ; ces lésions histologiques devraient pour MM. Ménétrier et Gauckler être interprétées « comme une hémolyse anormale mais passive, comme une exagération pathologique des fonctions normales de la rate ».

Conséquence et non pas cause de l'hémolyse, la splénomégalie peut d'ailleurs manquer ou être minime : elle est souvent peu accentuée au cours des ictères acquis, elle peut manquer complètement parfois dans l'ictère congénital. (Benjamin et Sluka.)

Hypothèses pathogéniques

Il nous semble donc que la splénomégalie doit être considérée non comme la cause de l'hémolyse mais comme

un phénomène secondaire à la destruction globulaire, au même titre que l'anémie et l'ictère.

Quant à la *cause* même de l'hémolyse elle nous reste encore le plus souvent inconnue : elle n'apparaît évidente que dans quelques cas d'ictères hémolytiques survenant *secondairement* au cours d'affections bien déterminées : ainsi l'agent de la destruction globulaire semble bien être l'hématozoaire dans les ictères hémolytiques paludéens, le tréponème dans les ictères syphilitiques secondaires : ainsi l'ictère du nouveau-né semble lié à l'exagération d'un processus de déglobulisation constant pendant les premiers jours de la vie extra-utérine ; dans un cas d'ictère hémolytique secondaire à de grandes pertes sanguines, MM. Widal et Joltrain ont admis que les globules rouges, sans cesse en voie de rénovation, avaient pu acquérir une fragilité anormale : enfin dans un cas d'ictère survenu au cours d'un cancer de l'estomac on est peut-être en droit d'incriminer les hémolysines sécrétées par le néoplasme.

Par contre dans les premiers cas d'ictère hémolytique acquis que nous avons publiés avec MM. Widal et Abrami, de même que dans les cas semblables observés depuis lors, l'ictère était apparu indépendamment de toute maladie antérieure, il s'agissait d'une affection en apparence primitive et essentielle. La nature même de la maladie nous demeure encore inconnue dans ces cas et toutes les recherches entreprises pour remonter à la cause du processus hémolytique sont demeurées négatives.

L'expérimentation et la clinique nous ont appris que fragilité globulaire ne voulait pas dire maladie *primitive* du globule rouge ; il faut au contraire admettre très probablement que la déglobulisation est secondaire à l'apparition dans la circulation ou dans les tissus d'agents globulicides ; mais quelle peut en être la nature, c'est ce qu'il nous est encore impossible de préciser et nous en sommes réduits aux hypothèses.

L'existence presque constante de la fièvre au cours des

ictères hémolytiques acquis, l'augmentation de cette fièvre au moment des crises de déglobulisation pouvaient tout d'abord faire penser à une septicémie, à une *infection* : l'existence d'ictères secondaires à des infections sanguines par l'hématozoaire ou le tréponème vient appuyer cette hypothèse; d'autre part, des agents infectieux bien isolés, le bacille d'Eberth par exemple, semblent pouvoir chez des sujets prédisposés donner des poussées de déglobulisation ; c'est ainsi que, au cours d'un ictère congénital (1) nous avons vu le début d'une fièvre typhoïde se traduire par une brusque augmentation du syndrome hémolytique. Cette origine infectieuse des ictères hémolytiques reste une simple hypothèse : des ensemencements de sang répétés à plusieurs reprises chez nos malades sont toujours restés négatifs.

La fréquence chez nos malades des troubles gastro-intestinaux, leur intensité parfois extrême pouvaient faire croire à une *intoxication gastro-intestinale*. Mais les fèces se sont toujours montrées normales tant au point de vue chimique que bactériologique et d'ailleurs vomissements et diarrhée semblant s'expliquer naturellement par l'afflux biliaire anormal qui se fait dans l'intestin. Un examen coprologique pratiqué par M. Gauthier chez un malade de M. Chauffard n'a montré qu'une formule d'hypersécrétion biliaire.

Les nombreux traits communs entre les ictères acquis et les anémies pernicieuses secondaires à la présence dans l'intestin d'ankylostomes ou de botriocéphales, l'existence assez fréquente d'une éosinophilie modérée, nous ont fait rechercher soigneusement avec MM. Widal et Abrami s'il n'existerait pas chez nos malades des *parasites intestinaux* ; jamais, et malgré l'ingestion d'anthelminthiques puissants, nous n'avons constaté d'œufs ou d'helminthes dans les selles.

1. Gandy et Brulé. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 30 juillet 1909.

Le rôle de la *syphilis héréditaire* serait pour M. Hayem très important, du moins dans les ictères congénitaux. Nous n'avons jamais dans nos observations retrouvé aucun antécédent ou aucun stigmate qui vienne confirmer cette étiologie ; plusieurs malades atteints d'ictères acquis ont subi un traitement mercuriel intense et prolongé, sans qu'il en résulte aucune amélioration.

Si la syphilis héréditaire ne semble pas pouvoir être incriminée il faut remarquer cependant que les ictères acquis primitifs surviennent souvent chez des sujets d'aspect particulier : chez des femmes de petite taille, gardant l'aspect infantile, présentant quelques légers stigmates de dégénérescence ; il semble que l'ictère hémolytique acquis se développe plus facilement chez certains sujets que chez d'autres et cela par suite d'une véritable *prédisposition congénitale*.

Dans ce type d'ictère hémolytique acquis que nous avons appelé *essentiel* parce qu'il survient comme une véritable maladie primitive, la cause du processus hémolytique nous demeure donc encore inconnue ; il est possible d'ailleurs que ces faits ne ressortissent pas tous à une cause univoque : primitifs et sensiblement analogues en apparence, les ictères acquis peuvent en réalité être de pathogénies diverses, ce qui expliquerait leurs diversités symptomatiques et surtout évolutives, les uns semblant guérir en quelques semaines, les autres persistant pendant des années.

Il nous semble en être aujourd'hui des ictères hémolytiques comme il en était il y a quelques années des anémies pernicieuses : elles semblaient le plus souvent essentielles, mais peu à peu le nombre de ces anémies, dites essentielles, a diminué, peu à peu on a vu que ce syndrome hématique ressortissait à des causes diverses : il en sera sans doute de même de ce véritable *syndrome clinique et hématologique* qu'est l'ictère hémolytique, syn-

drome que l'on dissociera sans doute quand on connaîtra exactement la pathogénie.

En effet si l'ictère congénital par ses symptômes cliniques, toujours les mêmes, par ses stigmates hématiques si constants, par son évolution toujours semblable, par son caractère souvent héréditaire et familial peut être considéré comme une véritable *entité morbide* relevant sans doute d'une cause toujours la même, mais encore inconnue, il n'en est plus de même des ictères acquis : ceux-ci doivent être considérés non comme une maladie toujours la même mais comme un véritable *syndrome morbide* ressortissant à des causes multiples : les symptômes cliniques et les stigmates hématiques y restent toujours sensiblement les mêmes : ictère, splénomégalie, anémie, fragilité globulaire, hématies granuleuses découlent tous de la déglobulisation quelle qu'en soit la cause, mais cette cause même, qui seule commande l'évolution de la maladie, varie selon les cas : tantôt elle est évidente et l'agent ictérigène est par exemple l'hématozoaire ou la tréponème, tantôt elle nous reste obscure et peut-être ce groupe d'ictères acquis, que nous appelons provisoirement primitifs, sera-t-il plus tard dissocié.

TRAITEMENT

Quelle que soit leur pathogénie exacte, tous ces cas que nous avons décrits sous le nom d'ictères hémolytiques sont reliés entre eux par un ensemble de symptômes cliniques et hématologiques bien spéciaux qui permettent de les rassembler en un veritable syndrome, de les opposer aux ictères que l'on observe les plus habituellement, aux ictères d'origine hépatique. Et, de tous ces faits, nous sommes, croyons-nous, en droit de conclure que ces malades qui, cliniquement et de par leur ictère, semblent des hépatiques, sont en réalité atteints d'une véritable maladie du sang; cette conclusion n'a pas un intérêt purement scientifique, elle doit conduire à pratiquer, dans les cas d'ictère hémolytique, une thérapeutique toute particulière.

Ce n'est plus contre une lésion hépatique, contre une lésion biliaire que nous devons chercher à lutter, foie et voie biliaire sont en effet indemnes ou n'interviennent que de façon toute secondaire dans l'affection ; toute médication hépatique, toute intervention chirurgicale sur les voies biliaires seront donc inutiles sinon nuisibles.

Une lésion sanguine étant à la base de la maladie, c'est contre elle que nous devons chercher à agir, et, en l'absence de toute thérapeutique vraiment pathogénique, impossible puisque la cause même de la fragilité globulaire nous reste encore inconnue, c'est contre l'anémie, conséquence immédiate de cette fragilité, que nous devons essayer de lutter.

MM. Widal et Abrami (1) ont cherché tout d'abord à as-

1. Widal et Abrami. *Soc. médic. des Hôpitaux*, 8 nov. 1907.

socier chez une malade l'opothérapie médullaire à la médication arsenicale ; mais, bien que prolongé pendant un mois, ce traitement n'a amené aucune amélioration ; M. Chauffard (1) a tenté la même médication sans plus de succès.

Par contre, en recourant au *traitement ferrugineux* nous avons avec MM. Widal et Abrami (2) obtenu dans plusieurs cas d'ictères hémolytiques acquis une amélioration notable et des modifications importantes de la formule sanguine.

Il importait pour que l'influence de la médication ferrique fût probante de ne l'appliquer qu'à des malades chez lesquelles l'hypoglobulie restait depuis longtemps fixée au même taux ; l'on peut voir en effet, au cours des ictères hémolytiques acquis, survenir de notables améliorations sous la simple action du repos au lit et d'une alimentation substantielle ; c'est ainsi que chez L..., une des malades que nous avons observées avec MM. Widal et Abrami, nous avons vu, indépendamment de toute médication, le nombre des hématies passer, en un mois, de 2.900.000 à 4.900.000.

Il n'en était pas ainsi des malades chez lesquelles nous avons étudié l'action thérapeutique du fer : l'une d'elles, V..., après avoir présenté des crises graves de déglobulisation, était peu à peu devenue moins ictérique et moins anémique : mais, depuis six mois, son état demeurait stationnaire : le nombre des hématies oscillait entre 3 et 4 millions. Or quinze jours déjà après l'administration quotidienne de 0 gr. 20 de protoxalate de fer, le nombre des hématies s'était élevé à 5.220.000 ; parallèlement le taux de l'hémoglobine, qui n'avait jamais dépassé 75 0/0, s'élevait à 90 0/0 ; la médication ferrugineuse étant continuée, l'amélioration

1. Chauffard. *Semaine médicale*, 29 janvier 1908.
2. Widal, Abrami et Brulé. *Arch. des maladies du cœur et du sang*, avril 1908.

persista, le sang de cette malade redevint normal, au point de vue du nombre des hématies et de la richesse globulaire.

Chez une autre malade, G..., atteinte elle aussi d'ictère hémolytique acquis et que nous suivions depuis plusieurs mois, le traitement par le fer a eu une action analogue. Le nombre des hématies, qui avant le traitement n'avait jamais dépassé 3.300.000, s'est élevé déjà après vingt jours d'ingestion de protoxalate à 4.280.000. Mais à cette époque la malade dut quitter le service et l'amélioration ne persista pas.

Chez un malade atteint d'ictère congénital nous avons également vu sous l'influence du traitement ferrugineux le nombre des hématies redevenir sensiblement normal, mais s'abaisser à nouveau dès que la médication fut interrompue.

Chez ces malades l'amélioration s'est donc poursuivie tant que par la médication ferrugineuse la rénovation sanguine s'est trouvée excitée : la réaction hématopoïétique venait masquer la déglobulisation encore persistante et de là résultait une formule sanguine très spéciale, sur laquelle nous avons insisté avec MM. Widal et Abrami ; le nombre des hématies et la richesse globulaire étaient normaux, mais la résistance globulaire restait abaissée, les signes de rénovation sanguine étaient intenses, myélocytes et hématies nucléées apparaissant encore dans la circulation.

Ainsi la médication ferrugineuse, si elle n'entrave pas chez ces malades le processus hémolytique dont elle laisse subsister la cause même, permet au moins d'en neutraliser en partie les effets.

En exagérant les réactions hématopoïétiques, le fer met l'organisme en mesure de compenser la destruction globulaire ; il permet ainsi de lutter contre un des symptômes les plus inquiétants des ictères hémolytiques : l'anémie, et peut aider à franchir ces crises intenses de déglobulisation pendant lesquelles la vie du malade semble en danger.

CONCLUSIONS

I. — Il faut ranger dans les ictères d'origine sanguine certaines jaunisses apparaissant chez l'adulte et qui, tant par leurs symptômes cliniques que par leur formule sanguine, se rapprochent beaucoup des ictères hémolytiques congénitaux.

II. — Dans ces ictères on retrouve, comme dans tout ictère hémolytique, un syndrome clinique très particulier : ictère acholurique et urobilinique, avec splénomégalie, sans décoloration des matières, sans symptômes d'intoxication biliaire ; à l'ictère se superposent des symptômes anémiques souvent très accentués.

III. — Malgré ces caractères communs les ictères hémolytiques acquis apparaissent cliniquement très polymorphes et par leur symptomatologie et par leur évolution ; tantôt l'ictère semble *primitif*, tantôt il survient *secondairement*, au cours des affections les plus diverses telles que le paludisme ou la syphilis.

IV. — L'hématologie permet seule de réunir ces faits en apparence dissemblables : elle montre une *anémie* accentuée évoluant parallèlement au syndrome ictérique, s'accroissant par instant brusquement tandis que tous les symptômes s'aggravent : pendant ces crises de déglobulisation l'hypoglobulie peut devenir telle que la formule sanguine simule celle de l'anémie pernicieuse.

V. — Cette hypoglobulie persiste pendant des années malgré l'existence de signe de *réaction médullaire*, cette rénovation sanguine continuelle masque plus ou moins complètement la déglobulisation.

VI. — Chez ces malades la résistance des globules aux solutions hypotoniques semble le plus souvent normale si on la recherche en employant le *sang total*, elle se montre au contraire nettement abaissée si l'on emploie les *hématies isolées du plasma*.

VII. — Pendant les périodes les plus graves de l'affection cette fragilité globulaire devient évidente non seulement en présence des solutions salines mais encore en présence des agents hémolytiques les plus divers.

VIII. — Dans ces ictères par fragilité globulaire le sérum se montre toujours dépourvu de propriétés globulicides. Il est par contre d'autres ictères d'origine sanguine, plus rares d'ailleurs, dans lesquels la résistance globulaire reste normale tandis que des *hémolysines* apparaissent dans le sérum.

IX. — Il existe en grande abondance dans le sang de ces malades des *hématies granuleuses*, colorables seulement à l'état *frais*, soit par le réactif de Pappenheim, soit par les bleus basiques. Elles diffèrent des granulations basophiles des hématies signalées dans les anémies et le saturnisme, granulations qui se colorent sur sang *fixé* et ont un aspect différent. Les hématies granuleuses ne sont pas un stigmate sanguin propre aux ictères par déglobulisation, elles peuvent apparaître au cours de toutes les anémies mais ne s'y montrent jamais en proportions aussi fortes que celles qu'elles atteignent généralement dans les ictères hémolytiques.

X. — Le sérum des malades atteints d'ictère hémolytique acquis agglutine rapidement et fortement leurs propres hématies. Cette *auto-agglutination des hématies*, phénomène très exceptionnel au cours des ictères hépatiques, ne s'observe pas non plus dans l'ictère hémolytique congénital.

XI. — On peut au cours des ictères hémolytiques acquis observer une *rétrocession parallèle des symptômes cliniques et des anomalies sanguines* : non seulement l'ictère et la splénomégalie, après avoir persisté souvent pendant longtemps, finissent par disparaître, mais encore le sang reprend peu à peu ses caractères normaux. Rien de tel ne s'observe au cours de l'ictère hémolytique congénital, affection chronique et jusqu'ici incurable.

XII. — *L'anatomie pathologique* montre chez ces malades l'absence de toute lésion du foie ou des voies biliaires. Au contraire la surcharge des organes en pigments ferriques indique une hémolyse anormale, la reviviscence de la moelle osseuse montre la lutte de l'organisme contre l'incessante destruction globulaire ; on note enfin une congestion intense de la rate, surtout accentuée dans les cordons de Billroth.

XIII. — La clinique seule ne permet guère de distinguer ces ictères des ictères d'origine hépatique : de tels malades ont souvent été considérés comme atteints de lithiase biliaire et ont subi des interventions chirurgicales. L'hématologie au contraire, en mettant en évidence la formule sanguine si spéciale de cette affection, permet de la distinguer des ictères non hémolytiques : dans ceux-ci on ne trouve ni anémie, ni hématies granuleuses, ni auto-agglutination des hématies, la résistance globulaire, loin d'être diminuée, est parfois augmentée ; mais cette augmentation de résistance ne nous a pas semblé constante au cours des ictères hépatiques : bien plus souvent nous avons vu l'hémolyse débuter comme chez les sujets normaux. Il — est des ictères hépatiques qui s'accompagnent d'anémie et d'hématies granuleuses, mais l'absence de fragilité globulaire permet encore de les différencier aisément des ictères hémolytiques.

XIV. — De tous les stigmates sanguins des ictères hémolytiques, celui qui présente la plus grande valeur diagnostique est la *fragilité globulaire*. Elle ne s'observe que rarement en dehors du syndrome ictérique et n'a été notée que dans quelques anémies graves ; mais en général la résistance globulaire reste normale au cours des anémies pernicieuses et différencie ces affections des ictères hémolytiques.

XV. — *Expérimentalement*, par injection de corps hémolysants, il est facile de reproduire chez le chien un ictère s'accompagnant de lésions sanguines exactement analo-

gues à celles que l'on observe dans l'ictère hémolytique humain.

XVI. — L'absence de tout symptôme hépatique, l'absence de lésions anatomiques du foie et des voies biliaires contrastent avec l'intensité des lésions sanguines ; l'anémie, qui persiste malgré la rénovation médullaire et évolue parallèlement à l'ictère, la sidérose pigmentaire des organes, la fragilité globulaire enfin permettent d'attribuer ces ictères à des *destructions globulaires* anormales.

XVII. — L'hémoglobine libérée en excès se transforme en pigments biliaires, peut-être même indépendamment du foie, et donne cet ictère si spécial, ictère acholurique, dans lequel l'imprégnation pigmentaire semble exister seule, indépendamment de toute intoxication par les sels biliaires.

XVIII. — La splénomégalie nous semblant ne pas être la *cause* de l'hémolyse mais bien plutôt sa *conséquence*, la nature même du processus globulicide, si elle est parfois évidente au cours des ictères hémolytiques secondaires, nous reste le plus souvent inconnue dans les ictères acquis primitifs et nous en sommes réduits aux hypothèses.

Sans doute, d'ailleurs, la cause de la déglobulisation n'est elle pas toujours la même et faut il considérer l'ictère hémolytique comme un syndrome morbide ressortissant à des causes multiples.

XIX. — Aux ictères d'origine hépatique on peut donc opposer des ictères d'*origine hémolytique* survenant chez l'adulte et dont le diagnostic est toujours facile par l'examen du sang. Une telle différenciation est importante au point de vue *thérapeutique* puisque non seulement elle permet d'éviter des interventions chirurgicales inutiles mais encore, grâce au traitement ferrugineux elle permet de parer aux accidents les plus graves de la maladie et de hâter l'amélioration.

Bibliographie

Abrami. — Nouveau cas d'ictère hémolytique congénital. Soc. méd., 16 octobre 1908.

Armand-Delille et *Feuillié*. — Anémie splénomégalique avec fragilité globulaire. Soc. médic. des Hôpitaux. 5 février 1909.

Askanazy. — Uber die Körnung der roten Blutkœrperchen bei anæmischen Zustænden. Zeitsch. S. Klin. Med., 1907, LXIV, 3-4.

Benjamin et *Sluka*. — Ueber eine Chronische mit Ikterns. Einhergehende Erkrankung des Blutes. Berlin-Klin-Wochen, 26 août 1907.

Bettmann. — Ueber eine besondere form chronischen Icterus Münch. Med. Wochen., 5 juin 1900.

Cade et *Chalier*. — Ictère hémolytique et cholémie familiale. Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 10 novembre 1908.

Castaigne. — Le foie et le fer, leurs rapports à l'état pathologique. Presse méd., 5 décembre 1906.

— Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 15 novembre 1907.

Cathala et *Daunay*. — Les hématies granuleuses, la résistance globulaire à la naissance et pendant les premiers jours. Soc. de Biologie, 9 mai 1908.

— Recherches sur le sang et l'urine des nouveau-nés. Pour servir à l'étude de l'ictère simple du nouveau-né. L'Obstétrique, déc. 1908.

Chanel. — Recherche sur la résistance globulaire des hématies. Thèse de Lyon, 1880.

Chauffard. — Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. Semaine médicale, 16 janvier 1907.

Chauffard et *Rendu.* — La résistance globulaire normale chez l'adulte. Presse médic., 1er juin 1907.

Chauffard et *Fiessinger.* — Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires. Soc. méd. des Hôp., 8 nov. 1907.

— Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses. Soc. méd. des Hôpitaux, 29 nov. 1907.

— Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses. Soc. de Biologie, 15 déc. 1907.

Chauffard. — Les ictères hémolytiques. Semaine méd., 29 janvier 1908.

Chauffard et *Troisier* (J.). — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. Soc. Méd. des hôp., 10 juillet 1908.

Chauffard. — Comptes rendus de la Soc. méd. des Hôp., 23 octobre 1908.

Chauffard et *Troisier* (J). — Deux cas d'ictère hémolytique. Soc. méd. des Hôp., 30 octobre 1908.

Ehni et *Alexeief.* — De la résistance des globules déplasmatisées dans l'anémie pernicieuse. Soc. de Biol., 20 juin 1908.

Fiessinger (N.) et *Abrami* (P.). — Les hématies à granulations. Revue de Médecine, 10 janvier 1909. (Ce mémoire est suivi de la bibliographie des érythrocytes ponctués.)

Gandy (Ch.) et *Brulé* (M.). — Ictère hémolytique congénital. Autopsie. Soc. médic. des Hôp., 30 juillet 1909.

Gaucher et *Giroux.* — Note préliminaire sur l'ictère hémolytique de la syphilis secondaire. Ann. des maladies vénériennes, juillet 1909.

Gaückler. — Rôle de la rate dans l'hémolyse. Arch. des mal. du cœur et du sang, juillet 1908.

Gilbert, Lereboullet et *Herscher.* — Les trois cholémies congénitales. Soc. méd. des Hôp., 15 novembre 1907. (Ce mémoire est suivi de la bibliographie des travaux de M. Gilbert et ses élèves sur ce sujet.)

Hamburger. - La résistance des globules rouges. Journ. de physiol. et de pathol. générale, nov. 1900, n° 6 ; rapport. Congrès 1900. Section d'anatom. pathol.

Hayem. — De l'ictère infectieux chronique splénomégalique. Presse méd., 9 mars 1898.

— Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère infectieux chronique splénomégalique Soc. des hôp., 24 janv. 1908.

Iscovesco et *Salignot.* — La fragilité globulaire varie-t-elle suivant que l'on opère sur le sang défibriné, fluoré ou exalté? Soc. de biol., 28 déc. 1907.

Jolly (J.). — Les granulations basophiles des hématies. Archives des maladies du cœur et du sang, mai 1908.

Karl Ritter v. Stejskal. — Ictères hémolytiques : rapports des processus hémolytiques avec ces ictères et les anémies pernicieuses. Wiener Klin. Wochen. 13 mai 1909.

Lapicque et *Vast.* — Action de la toluylène diamine sur les globules rouges. Soc. de biol., 13 mai 1899.

Le Gendre et *Brulé.* — Deux cas d'ictère hémolytique ; l'un congénital, l'autre acquis. Soc. méd. des hôp., 22 janv. 1909.

Lesné et *Ravaut.* — Hémoglobinurie, cholémie et urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale. Soc. de biol., 14 déc. 1901.

Leuret. — Etudes sur quelques cas d'ictère des nouveau-nés. Thèse de Bordeaux, 1904.

— Remarques sur la pathogénie de l'ictère des nouveaux-nés : phénomènes d'hémolyse. Folia hœmatologica, 1906, p. 81.

— Etude sur la résistance globulaire du nouveau-né envisagée spécialement dans ses rapports avec l'ictère idiopathique. Bull. et mém. de la Soc. de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, séance du 13 mars 1908 ; Gaz. hebd. des soc. méd. de Bordeaux, 29 mars 1908.

Maragliano et *Castellino.* — Arch. ital. de biol., 1903, p. 55 et Zeitschrist. Klin. med., 1892, p. 415.

Ménétrier. — Comptes rendus. Soc. méd. des Hôp., 8 nov. 1907.

Minkowski. — Ueber eine eigentümliche hereditære Form von Splenomegalie mit chronischem Ikterus. Verhomd des 18 Kongress für innere Medizin Wiesbaden, 1900.

— Ikterus und Leberinsufficienz. Die Deutsche Klinik, vol. V.

Moussous. — De la pathogénie de l'ictère idiopathique du nouveau-né. Province méd., 16 mai 1908.

Oettinger. — Sur un cas d'ictère hémolytique acquis suivi d'autopsie. Soc. méd. des Hôp., 9 oct. 1908.

Pagniez. — Action exercée sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme. Thèse de Paris, 1902.

Pick. — Ueber hereditæren Ikterus. Wien. Klin. Wochen., 23 avril 1903.

Quénu et *Kuss*. — Ictères post-chloroformiques. Soc. de Chir., 4 nov. 1908.

Ribierre. — L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Th. de Paris, 1903.

Rist et *Ribadeau-Dumas*. — La splénomégalie liée à l'ictère et l'immunité acquise contre l'intoxication biliaire. Trib. médic., 1905.

Roque. *Chalier* et *Nové-Josserand*. — Ictère hémolytique acquis. Province médic., 4 sept. 1909.

Sabrazès et *Leuret*. — Hématies granuleuses et polychromatophilie dans l'ictère des nouveau-nés. Journal des Sciences méd. de Bordeaux et Soc. de Biologie, 15 mars 1908.

Sacquépée. — Ictères hémolytiques d'origine paludéenne. Soc. des Hôpitaux, 23 oct. 1908.

Schmidt. — L'intoxication saturnine et son diagnostic. Arch. F. Hygiene, 1907, LXIII, 1.

Starkiewicz (W.). — Pathogénie de l'ictère acholurique congénital. Revue de Médecine, 10 janvier 1909.

Teissier, *Cade* et *Roubier*. — Résistance des globules rouges au cours de certains états pathologiques. Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 5 mai 1908.

Tixier. — Ictère hémolytique. Résistance des hématies sensiblement normale. Soc. de Biol., 11 janvier 1908.

— Réactions de la moelle osseuse dans un cas d'ictère hémolytique. Soc. de Biol., 25 janvier 1908.

Troisier (Jean). — Urobilinhémie d'origine hémolytique. Soc. de Biologie, 8 mai 1909.

— Ictère et urobilinhémie hémolytiques au cours de la pneumonie. Soc. de Biologie, 3 janvier 1909.

Vaquez et *Ribierre*. — De la résistance du sang au cours de l'ictère. Soc. de Biol., 26 juillet 1902.

Vaquez et *Laubry*. — L'hémodiagnostic en chirurgie Presse méd., 5 mai 1903.

Vaquez et *Giroux*. — Ictère chronique acholurique splénomégalique. Soc. méd. des Hôp., 8 nov. 1907.

Vast. — Action de la toluylène diamine sur les globules rouges. Thèse de Paris, 1899.

Veyrassat. — La résistance des hématies dans l'anémie pernicieuse et les cancers gastriques. Lyon méd., 22 juin 1902, et Thèse de Lyon, 1902.

Vincent. — Soc. de Biol., 16 décembre 1905.

Vincent et *Dopter*. — Soc. de Biol., 24 février 1906.

Viola et *Jona*. — Recherches expérimentales sur les modifications du sang après la saignée. Arch. de physiologie, janvier 1893.

Von Krannhals. — Ueber kongenitalen Ikterus mit chronishen Milztumer. Deutsche Arch. F. Klin. Medic., 1904, LXXXI, 5-6.

Widal et *Ravaut*. — Ictère chronique acholurique congénital. Soc. méd. des hôp., 21 novembre 1902.

Widal et *Philibert*. — La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. Gaz. des Hôp., 19 septembre 1907.

Widal, *Abrami* et *Brulé*. — Différenciation de divers types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. Presse médicale, 19 octobre 1907.

— Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. Soc. de Biol., 19 octobre 1907.

Widal et *Abrami*. — Types divers d'ictères hémolytiques

non congénitaux avec anémie. Soc. méd. des hôp., 8 novembre 1907.

Widal, Abrami et *Brulé*. — Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques expérimentales. Soc. méd. des Hôp., 29 novembre 1907.

— Anémie grave chez une brightique, etc. Soc. méd. des Hôp., 13 décembre 1907.

Widal. — Compte-rendu de la Soc méd. des Hôp., 20 décembre 1907,

— Diversité des types d'hématies granuleuses. Soc. de biol, 21 mars 1908.

— Auto-agglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. Soc. de Biol., 11 avril 1908.

— Les ictères hémolytiques. Arch. des maladies du cœur et du sang. Avril 1908.

Widal et *Joltrain*. — Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique. Soc. méd. des Hôp., 6 novembre 1908.

Widal, Abrami et *Brulé*. — Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. Soc. méd. des Hôp., 9 juillet 1909.

Vu : le Président de la thèse
CHAUFFARD

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 7
Historique 8
Symptomatologie 11
Le symptôme clinique de l'ictère hémolytique.. 12
Ictère hémolytique congénital.. 16
Ictères hémolytiques acquis primitifs. — Observations 19
Ictères hémolytiques acquis secondaires..... 33
Hématologie..... 37
Anémie..... 37
Crises de déglobulisation..... 39
Comparaison avec l'anémie de l'ictère congénital 42
Valeur globulaire..... 43
Réaction médullaire..... 43
Globules blancs..... 50
Résistance globulaire..... 51
Technique..... 52
Procédé des hématies déplasmatisées. — Technique 57
Mode d'action de la déplasmatisation..... 59
Fragilité globulaire dans les ictères hémolytiques..... 69
Rapport des globules au contact des sérums et agents hémolysants..... 76
Absence de pouvoir hémolytique du sérum..... 78
Hématies granuleuses..... 80
Modes de coloration..... 80
Aspect..... 81
Hématies granuleuses et érythrocytes ponctués. 83
Valeur diagnostique des hématies granuleuses... 86
Auto-agglutination des hématies..... 93

Evolution de la maladie 96
Caractères différentiels des ictères acquis et congénitaux 102
Anatomie pathologique 105
DIAGNOSTIC 109
Ictères à résistance globulaire augmentée 110
Ictères à résistance globulaire normale 111
Ictères avec anémie 111
Cholémie 113
Ictères infectieux, chronique, splénomégalique .. 114
Valeur diagnostique des différents stigmates sanguins 116
Fragilité globulaire en dehors de l'ictère hémolytique 119
Rapports de l'ictère hémolytique et des anémies pernicieuses 119
Ictères par action plasmatique. — Ictères hémolysiniques 123
Reproduction expérimentale des ictères hémolytiques 125
PATHOGÉNIE 128
Origine hémolytique de l'ictère 128
Fragilité globulaire 130
Hémolyse, hémoglobinurie et ictère 132
Rôle du foie 135
Causes de la destruction globulaire. — Rôle de la rate 138
Hypothèses pathogéniques 140
Traitement 145
CONCLUSIONS 148
BIBLIOGRAPHIE 152

Imp. Henri JOUVE, 15, rue Racine, Paris.

76

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE